Carmen Mihaela Dorobăţ

Egidia Gabriela Miftode

Carmen Doina Manciuc

Mihaela Cătălina Luca

Daniela Leca

Mihnea Hurmuzache

BOLI INFECŢIOASE

DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Editura "Gr.T.Popa", U.M.F. Iaşi
2012

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Boli infecţioase : diagnostic şi tratament / Carmen Mihaela Dorobăţ, Mihaela Cătălina Luca, Egidia Gabriela Miftode, ... - Iaşi : Editura Gr.T. Popa, 2012
Bibliogr.
ISBN 978-606-544-111-8

I. Dorobăţ, Carmen Mihaela
II. Luca, Mihaela Cătălina
III. Miftode, Egidia Gabriela

616.9

***Coperta*: Marius ATANASIU**

Editura „ Gr. T. Popa"
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Str. Universităţii nr. 16

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparţin autorilor şi Editurii „Gr.T. Popa" Iaşi. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorilor sau a editurii.

Tiparul executat la Tipografia Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
str. Universităţii nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 301678

CUPRINS

Cuvânt înainte 5

Capitolul I. Importanţa actuală a bolilor infecţioase 7
I.1. Boli infecţioase emergente şi reemergente 7
I.2. Etiopatogenia bolilor infecţioase 10
I.3. Diagnosticul bolilor infecţioase 18
I.4. Tratamentul bolilor infecţioase 20
I.4.1. Principiile terapiei antiinfecţioase 20
I.4.2. Terapia antibacteriană (antibiotice) 26
I.4.3. Terapia antivirală 50
I.4.4. Terapia antifungică 51

Capitolul II. Boli eruptive 54
II.1. Rujeola 54
II.2. Rubeola 63
II.3. Varicela 68
II.4. Herpes zoster 73
II.5. Scarlatina 78

Capitolul III. Boli cu poartă de intrare respiratorie 84
III.1. Infecţii ale căilor respiratorii superioare 84
III.2. Tusea convulsivă 91
III.3. Parotidita epidemică (oreionul) 97
III.4. Mononucleoza infecţioasă 104
III.5. Gripa 110
III.5.1. Gripa aviară 112
III.6. Difteria 117

Capitolul IV. Boli cu poartă de intrare digestivă 123
IV.1. Boala diareică acută 123
IV.2. Toxiinfecţiile alimentare 132
IV.3. Holera 136
IV.4. Poliomielita 139
IV.5. Infecţiile cu enterovirusuri 143
IV.6. Febra tifoidă 148
IV.7. Botulismul 153
IV.8. Trichineloza 155

Capitolul V. Infecţii cu virusurile hepatitice 159
V.1. Infecţia cu virusul hepatitic A 159
V.2. Infecţia cu virusul hepatitic B 167
V.2.1. Insuficienţa hepatică acută (IHA) 174

V.2.2. Hepatita cronică cu VHB 177
V.3. Infecţia cu virusul hepatitic C 183
V.3.1. Hepatita cronică cu VHC 187
V.4. Infecţia cu virusul hepatitic D 190
V.5. Infecţia cu virusul hepatitic E 193
V.6. Alte virusuri cu tropism hepatic 195
V.6.1. Virusul hepatitic G (VHG) 195
V.6.2. Virusul hepatitic TT 196
V.6.3. Virusul SEN 196

Capitolul VI. Boli cu poartă de intrare cutanată 197
VI.1. Leptospiroza 197
VI.2. Bruceloza 200
VI.3. Antraxul 207
VI.4. Malaria 212
VI.5. Rabia 217
VI.6. Boala Lyme (borelioza) 223
VI.7. Toxoplasmoza 225
VI.7. Erizipel 226
VI.8. Erizipeloidul Rosenbach 230

Capitolul VII. Rickettsioze 231
VII.1. Febra Q 231
VII.2. Tifosul exantematic 232
VII.3. Ehrlichioza 234

Capitolul VIII. Infecţii ale sistemului nervos central 235
VIII.1. Meningite 235
VIII.1.1. Meningite bacteriene 239
VIII.1.2. Meningite acute virale 252
VIII.1.3. Meningita tuberculoasă 254
VIII.1.4. Meningita fungică 259
VIII.2. Encefalite virale 262

Capitolul IX. Sepsis. Şoc septic. Sindromul de disfuncţie multiorganică 269

Capitolul X. Endocardite 315

Capitolul XI. Infecţia cu HIV 327

Capitolul XII. Infecţii nosocomiale 363

Capitolul XIII. Consilierea pacientului cu patologie infecţioasă 367

Bibliografie 373

Anexa 1 379

Cuvânt înainte

Odată cu descoperirea penicilinei şi ulterior cu diversificarea antibioterapiei s-a crezut că problema bolilor infecţioase este rezolvată – fals; mai mult, OMS situează bolile infecţioase pe locul al doilea în cauzele mortalităţii mondiale, după patologia cardio-vasculară. Asistăm la noi faţete ale unor boli infecţioase cunoscute, aşa-zise "reemergente" şi apariţia de noi entităţi clinice – boli "emergente".

Există aspecte: multirezistenţa la antibiotice, infecţia cu HIV, infecţia cu virusurile hepatice, pe lângă eventualele posibile vârfuri epidemiologice (epidemia SARS, gripa A(H_1N_1)) care reprezintă numai câteva laturi ce constituie provocări permanente pentru practica medicală în bolile infecţioase.

Cursul de faţă realizat în cadrul Clinicii de Boli Infecţioase Iaşi, sub coordonarea d-nei Prof.dr. Dorobăţ Carmen, se adresează studenţilor, dar şi medicilor rezidenţi de boli infecţioase şi nu numai, fiind o bază solidă pentru problemele actuale de etiopatogenie, de clinică, de tratament ce preocupă în prezent aria patologiei infecţioase.

Acad.Prof.Dr. Adrian Streinu Cercel

Capitolul I
IMPORTANŢA ACTUALĂ A BOLILOR INFECŢIOASE

I.1. BOLI INFECŢIOASE EMERGENTE ŞI REEMERGENTE

Succesele obţinute într-un secol de luptă împotriva bolilor infecţioase au dus la o viziune optimistă cu privire la prezentul şi viitorul lor. Fără a nega acest fapt, trebuie analizat în mod realist cât adevăr există în această afirmaţie, pentru a preciza care este situaţia actuală a bolilor infecţioase. Această atitudine realistă de prudenţă este justificată de situaţia actuală şi tendinţele din patologia infecţioasă, care departe de a fi dispărut, prezintă aspecte noi, dificil de tratat şi combătut. Ponderea morbidităţii prin bolile infecţioase rămâne crescută pe glob; de exemplu, în SUA se apreciază că aproximativ un sfert din consultaţii, aparţin bolilor infecţioase şi reprezintă cam o cincime din internările în spital. De exemplu, în Franţa peste o jumătate din activitatea medicilor generalişti este consacrată bolilor infecţioase.

Mortalitatea prin bolile infecţioase continuă să reprezinte o problemă, mai ales în anumite zone ale globului: febra galbenă în America de Sud şi Centrală; a VII- a pandemie de holeră determinată de biotipul El Tor, în special în Africa şi Asia de Sud- Est; malaria în Africa, India. S-au descris noi entităţi infecţioase ca sindromul Kawasaki, boala Lyme, sindromul Reye.

Sindromul Kawasaki - sindromul cutaneo-adeno-mucos se caracterizează prin:

- febră de cauză necunoscută cu durată de 5 zile, rebelă la tratament cu antibiotic şi antipiretic la care se adaugă cel putin 4 din următoarele elemente:
  a. conjunctivita bilaterală nepurulentă;
  b. afectarea mucoaselor (limba zmeurie);
  c. edem şi eritem al mâinilor şi picioarelor;
  d. exantem polimorf la nivelul trunchiului, urmat de descuamare sacrată şi perineală;
  e. adenopatie cervicală mai mare de 1,5 cm.

Boala Lyme este o antroponoză cauzată de *Borelia burgdorferi*, o spirochetă transmisă la om de căpuse. Infecţia are un caracter sistemic şi evoluează în trei stadii:

1. eritem cronic migrator;
2. diseminare hematogenă cu manifestări cutanate, neurologice (radiculită, meningită), cardiovasculare (endocardită, vasculită), articulare (artrită);
3. manifestări cutanate (acrodermită cronică atrofiantă), neurologice (encefalomielita cronică progresivă, polineuropatia tardivă), articulare (artrită cronică).

Sindromul Reye constituie o entitate clinică ce asociază fenomene de encefalopatie acută cu degenerare hepatică grasă. Este asociat cu administrarea de acid acetil salicilic.

Criterii clinice (CDC):

- encefalopatie acută neinflamatorie asociată cu alterarea stării de conştienţă;
- disfuncţie hepatică exprimată prin creşterea transaminazelor, alterări histologice, degenerescenţa grasă, hiperamoniemie;
- absenţa reacţiei inflamatorii în lichidul cefalorahidian;
- absenţa leziunilor inflamatorii cerebrale la examenul anatomopatologic.

Astfel că, în prezent, se poate vorbi atât de emergenţă: boli infecţioase care acum apar, dar şi de reemergenţă: boli cunoscute care revin (holera, febra tifoida), în patologia infecţioasă.

O nouă problemă care se ridică, în ciuda terapiei antiinfecţioase (antibacteriană, antifungică, antivirală), este multirezistenţa germenilor care apare odată cu folosirea pe scară largă şi uneori fără discernământ a acestor droguri.

S-au obţinut rezultate spectaculoase în profilaxia generală nespecifică (igienă, educaţie sanitară) şi profilaxia specifică (imunizări).

Cu toate progresele obţinute, lupta cu infecţiile (noi sau cunoscute) continuă. Însăşi prin faptul că omul nu trăieste într-un mediu steril, conduita corectă constă într- o vigilenţă permanentă în lupta împotriva infecţiilor şi a noilor lor aspecte etiologice, clinice şi epidemiologice. S-au dezvoltat metode rapide de diagnostic de laborator şi s-au clarificat noi aspecte clinice şi etiologice:

- «faţa invizibilă a spanacului»: în perioada septembrie-octombrie 2006 in SUA şi Canada s-au înregistrat 199 de cazuri de toxiinfecţie alimentară cu *E. coli* O 157Z : H7. Unii pacienţi au dezvoltat forme grave de sindrom hemolitic-uremic şi s-au înregistrat 3 decese. Ancheta epidemiologică a arătat că sursa de infecţie este reprezentată de frunzele proaspete de spanac.
- cazuri de botulism semnalate în 2006 de CDC în Florida şi Georgia au evidenţiat 4 pacienţi la care sursa de infecţie a fost sucul de morcov.
- se semnalează o seroprevalenţă crescută de 25%-30% în Europa şi Marea Britanie pentru lucrătorii din ferme şi aproximativ de 10% în populaţia generală pentru antocorpii anti *Coxiella burnetti*, ceea ce sugerează posibilitatea riscului de transmitere aerogenă pentru febra Q.
- legioneloza (agent patogen *Legionella pneumophylla*), boală transmisă prin contaminarea sistemului de aer condiţionat predominant în sezonul cald; s-a constatat o triplare a numărului de cazuri în Olanda şi Marea Britanie, fapt ce s-ar putea corela cu modificările globale ale climei terestre.

Această nouă abordare a dus la noi descoperiri pe plan terapeutic, curativ şi profilactic. În faţa profilaxiei şi terapiei bolilor infecţioase rămâne un câmp imens de cercetări de laborator, de supraveghere clinică şi epidemiologică.

Bolile infecţioase emergente sunt cele descrise pentru prima dată la om, apar în noi arii geografice, au o creştere rapidă în incidenţă sau sunt determinate de patogeni ce dezvoltă noi mecanisme de rezistenţă.

Există numeroase exemple de boli emergente şi reemergente, iar SIDA este exemplul cel mai dramatic de boală infecţioasă nouă, cu o emergenţă rapidă în cursul ultimilor 25 de ani.

În tabelul 1.1. sunt prezentate bolile infecţioase emergente.

Boli infecţioase reemergente sunt acele boli complet sau relativ eradicate într-o arie geografică, dar care reapar cu o incidenţă crescută în respectiva regiune.

În tabelul 1.2. sunt prezentate bolile infecţioase reemergente.

În ultimele două decade s-a demonstrat că numeroase afecţiuni neoplazice au ca implicare etiologică un agent infecţios – tabelul 1.3.

Tabel 1.1. *Boli infecţioase emergente*

Infecţii emergente	Boli asociate
1. *Bartonella henselae*	1. Boala zgârieturii de pisică
2. *Ehrlichia caffeensis/equi*	2. Ehrlichioza umană monocitară / granulocitară
3. Virusul Fakeeh	3. Febra haemoragică - Arabia Saudită
4. Virusul Hepatitic G	4. Semnificaţie incertă
5. Herpesvirus uman-8	5. Sarcom Kaposi
6. Virusul Andes, v. Bayou v. Laguna negra, v. New York, v. Oran	6. Sindrom pulmonar Hantavirus în America de S/N
7. Nipah virus	7. Encefalită
8. *Helicobacter pylori*	8. Gastrită/ulcer
9. Mycobacterii nontuberculoase	9. Infecţii la pacienţi HIV
10. Proteina prionică	10. Encefalopatii spongiforme
11. *Cryptosporidium, Cyclospora, Microsporidia*	11. Gastroenterite
12. HIV	12. Infecţia HIV/boala SIDA
13. Coronavirus	13. Sindrom sever de detresă respiratorie
14. virusul gripal H5N1	14. Gripa aviară

Tabel 1.2. *Boli infecţioase reemergente*

Agent infecţios	Boală asociată
Borrelia burgdorferi	Boala Lyme
Virusul Dengue	Febra hemoragică Denga /şoc
Virusul Ebola	Febra hemoragică în Gabon/Congo
Echerichia coli O157:H7	Gastroenterită/sdr. hemolitic uremic
Encefalita Japoneză	Encefalita în Nepal
Leishmania donovani	Leischmaniaza viscerală
virus Machupo	Febra Haemoragică
virus Marburg	Febra Haemoragică
virusul febrei Văii Rift	Febra Haemoragică
virus Toscana	Encefalita in Italia
Yersinia pestis	Pesta
Virusul Chikungunya	Febra hemoragică Chikungunya

Tabel 1.3. *Agenţi infecţioşi ce cauzează afecţiuni neoplazice la om*

Agent infecţios	Afecţiune neoplazică
Virus *Epstein-Barr*	Carcinomul nazofaringian (nediferenţiat) Limfomul Burkitt Boala limfoproliferativă posttransplant Limfomul cu celule B
Helicobacter pylori	Carcinomul gastric Limfomul ţesutului limfoid asociat mucoasei
Virusurile hepatitice B şi C	Carcinomul hepatocelular
Herpesvirusul uman 8	Sarcomul Kaposi
Virusul imunodeficienţei umane	Limfoame
Papilomavirusul uman	Carcinomul de col uterin
Virusul leucemiei umane cu celule T	Leucemia cu celule T a adultului
Schistosoma haematobium	Cancerul de vezică urinară

Bolile infecţioase vor continua să fie emergente, reemergente sau submergente, dar, continua dezvoltare a metodelor de diagnostic, supraveghere, a metodelor terapeutice sau dezvoltare a vaccinurilor va avea un rol deosebit în controlul acestora.

În plus trebuie să ne pregătim pentru tot ce este mai neaşteptat, aşa cum a fost cazul infecţiei SIDA.

I.2. ETIOPATOGENIA BOLILOR INFECŢIOASE

Agenţii infecţioşi sunt organisme din mediul exterior, capabile să patrundă şi să se multiplice în organismul uman ori animal, provocând reacţii patologice. Cu unele microorganisme fiinţa umană trăieşte în contact strâns (microflora normală a organismului); din flora normală, în anumite condiţii, germenii pot deveni patogeni (microorganisme condiţionat patogene). Microorganismele patogene sunt cele care pătrunzând în organismul gazdă se multiplică şi determină tulburări morfologice şi funcţionale.

Agenţii infecţiosi ai bolilor infecţioase

Virusurile – unităti nucleoproteice infectante, potenţial patogene, posedând un tip de acid nucleic(ARN sau ADN) reproduse din materialul lor genetic, incapabile de creştere şi de diviziune prin fisiuni binare. Dimensiunile virusurilor variază între 20 nm (virusul poliomielitic) până la 250-300 nm (paramixovirusuri, virusul variolic).

Ca structură, virusurile sunt formate din miez (nucleotid) format din ARN sau ADN şi la exterior(capsida) care conţine învelis proteic format din subunităti

denumite capsomere. În funcţie de acidul nucleic conţinut, virusurile pot fi: virusuri ARN şi virusuri ADN.

Virusurile ARN:

- familia *Reoviridae* - genul *Rotavirus*, care determină enterocolite acute, în special în sezonul rece la copil;
- familia *Picornaviridae* - genul *Enterovirus* (virusul poliomielitic, virusurile Coxsackie, virusurile ECHO), virusul hepatitei acute virale A (HAV A); genul Rhinovirus, agenţi ai unor infecţii usoare;
- familia *Togaviridae*: genul *Alphavirus* si *Flavivirus*, determină encefalite virale; genul *Rubivirus*, are un singur virus patogen, virusul rubeolic;
- familia *Bunyaviridae* conţine agenti ai febrelor hemoragice, grupate în 4 genuri: genul *Bunyavirus*, genul *Phlebovirus*, genul *Nairovirus*, genul *Unkuvirus;*
- familia *Coronaviridae* cuprinde un singur gen ce determină infecţii respiratorii sau digestive;
- familia *Orthomixoviridae c*onţine un singur gen patogen pentru om, reprezentat de virusurile gripale (A, B, C);
- familia *Paramixoviridae:* genul *Paramixovirus*(virusul Newcastle, virusul urlian, virusurile paragripale), genul *Morbilivirus* (genul rujeolic), genul *Pneumovirus* (virusul sincitial respirator);
- familia *Rhabdoviridae* are ca agent reprezentativ virusul rabic;
- familia *Arenaviridae* din care face parte virusul coriomeningitei limfocitare benigne;
- familia *Retroviridae* are 3 subfamilii: *Oncoviridae*, *Spumaviridae* şi *Lentiviridae*. Virusurile HIV 1 şi HIV 2 fac parte din lentivirusuri.

Virusuri ADN:

- familia *Parvoviridae* - sunt cele mai mici virusuri ADN, cu un singur gen patogen pentru om, ce determină enterocolite acute;
- familia *Papovaviridae*: genul Papiloma determină veruca plană şi este implicat în etiopatigenia neoplasmului de col uterin, genul Polyoma, agentul leucoencefalopatiei multifocale progresive la imunodeprimaţi;
- familia *Adenoviridae*, determină tablouri clinice variate:infecţii de căi respiratorii superioare şi inferioare, conjunctivite, encefalite şi meningoencefalite, cistite;
- familia *Herpesviridae*: conţine virusurile herpetice notate de la 1 la 8, virusul varicelo- zosterian, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr;
- familia *Poxviridae*; genul Orthopoxivirus (virusul variolic), genul Parapoxivirus;
- familia *Hepadnaviridae*: cu virusul hepatitei virale B (HAVB).

O altă categorie de agenţi patogeni sunt aşa numitele bacterii ”*atipice*”, care prin unele caractere se aseamană cu virusurile, prin altele cu bacteriile:

- genul *Chlamydia*: denumită odinioară ”virusuri mari” datorită

parazitismului exclusiv intracelular, au fost scoase din categoria virusuri pentru ca au ambii acizi nucleici, se multiplică prin diviziune binară, au dimensiuni mari (250-500 nm), sensibilitate la antibiotice, antigene fixatoare de complement şi perete de peptidoglican, caracteristic bacteriilor, situându-se între virusuri şi bacterii. Genul acesta cuprinde doua specii:

- *Chlamydia psitaci*, agentul patogen pentru ornitoză, boală transmisă de la papagali şi pneumonii atipice;
- *Chlamydia trachomatis*, care determină trahom, uretrite, limfo-granulomatoză benignă;.

– genul *Mycoplasma*: organisme extrem de mici, care pot trăi extracelular, nu au perete bacterian (nu răspund la betalactamine) dar sunt sensibile la macrolide. Cresc pe medii acelulare. Din acest gen face parte *Mycoplasma pneumoniae* care este cert patogenă pentru om;
– genul *Rickettsii*: sunt situate între virusuri şi bacterii: au dimensiuni mari (300- 1000 nm), au perete bacterian, sunt sensibile la antibiotice, sunt microorganisme obligator intracelulare. Genul Rickettsia cuprinde: *R. prowazeki*, agentul tifosului exantematic, *R. mooseri*, *R. akari*, *R. conori*, *R. Orientalis*.
– genul *Coxiella*: are ca agent reprezentativ *C. Burnetti*, care determină febra Q.

Bacteriile - sunt microorganisme care structural prezintă perete celular, membrană citoplasmatica, citoplasma, nucleotid. În cazul bacteriilor, factorii care duc la dezvoltarea unui proces patogen sunt:

– infecţiozitatea - capacitatea unui germene de a pătrunde în organism şi de a se multiplica;
– patogenitatea - capacitatea de a declanşa fenomene morbide în organism;
– virulenţa - indică pe langă infecţiozitate şi patogenitate, capacitatea de a dezvolta efecte patogene cu un număr mic de microorganisme;
– capacitatea toxigenă - elaborarea de exotoxine sau endotoxine (substanţe care ţin de corpul bacterian şi se eliberează liza bacteriană) - Tabel 1.4.

Fungi (ciuperci) - o altă categorie de agenţi infecţiosi care îşi datoresc patogenitatea mai puţin efectului toxic şi mai mult efectului mecanic al multiplicării lor.

Se pot clasifica:

– micoze:
  - endogene - *Candida albicans;*
  - exogene - *Hystoplasma, Nocardia*
– micoze:
  - superficiale (cutanate);
  - profunde (sistemice).

În general sunt slab patogene pentru om, capabile de a determina infecţii sistemice la organismele imunodeprimate.

Protozoare **–** organisme unicelulare cu structură complexă şi localizare diversă:

- intestinală: *Entamoeba hystolitica, Giardia- Lamblia*;
- sânge: *Plasmodium, Leishmania,*
- profunde: *Toxoplasmoza gondii, Pneumocystis carinii*.

Metazoare (viermi): *Trichinella spiralis* (trichineloza), *Schistosoma* (schistosomiaza).

Agentului patogen, indiferent de natura sa, organismul uman i se opune cu o serie de mecanisme de apărare: nespecifice şi specifice.

Tabel 1.4. Principalele bacterii întâlnite în practica medicală

Grupa de germeni	Genul
Coci Gram- pozitiv aerobi	Staphylococcus Stafilococul auriu Stafilococul coagulo- negativ (*S. Epidermidis, S. Saprophyticus*) Streptococus Streptococi piogeni(S Beta hemolitic grup A.) *S. agalactiae* (S.beta hemolitic grup B) Streptococi la nivelul cavitatii bucale: *S. salivarius* (grup viridans) *S. mutans* (grup viridans) *S. sanguinus* (grup viridans) *S. pneumoniae* (pneumococ) *S. bovis* (grup D)
Coci Gram- pozitiv anaerobi	*Enterococcus faecalis, faecium, durans, avium* *Peptococcus niger* *Peptostreptococcus sp*.
Coci Gram- negativ aerobi	*Neisseria meningitidis* (meningococul) *Neisseria gonorrhoeae* (gonococul)
Coci Gram- negativ anaerobi	*Branhamella catharals* *Veillonella parvula*
Bacili Gram- pozitiv aerobi (facultativ anaerobi)	*Bacillus antracis* *Bacillus cereus* *Corynebacterium diphtheriae* *Erysipelothrix rhuseppathie* *Listeria monpcytogenes* *Nocardia* (*N. asteroides, N. braziliensis*)

Tabel 1.4 *(continuare)*

Bacili Gram- negativ anaerobi	*Actinomyces israelii* *Clostridium perfringens* *Cl. tetani* *Cl. botulinum* *Cl. difficile* *Lactobacillus* *Propionibacterium acnes* *Eubacterium*
Bacili Gram- negativ aerobi Fermentativi	Enterobacterii *Escherichia coli* *Proteus mirabilis* *Salmonella typhi, para- A, - B, - C* *Shigella* (*S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii, S. sonnei*) *Klebsiella sp.* *Enterobacter sp.* *Citrobacter sp.* *Serratia sp.* *Providencia, Morganella morganii* *Yersinia sp.* *Aeromonas sp.* *Vibrio sp.*(*V. cholerae, V. parahaemolyticus*)
Nonfermentativi	Pseudomonas (*Ps. Aeruginosa*) *Stenotrophomonas multophila* Acinetobacter(*A. baumannii*) *Moraxela sp.*
Alti bacili Gram-negativ	Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, *Capnocytophaga, Eikinella, Kingella*(grup HACEK) Brucella, Pasteurella, *Bordetella pertusis*, Legionella, Camphylobacter, Helicobacter, *Gardenella vaginalis*
Bacili Gram- negativ anaerobi	*Bacteroides sp. (B. fragilis*) *Prevotella sp.* *Fusobacterium sp. (F. nucleatum, F. neoformans*)
Alte bacterii	Mycoplasme (*M. pneumoniae, M.hominis, Ureoplasma urealyticum)* Specii intracelulare *Chlmydia* (*trachomatis, psittaci, pneumoniae*) *Rikettsia sp.* (*conorii, prowazeki*) *Coxiella burnetti, Bartonella henselae,R. quintana*
Spirochete	*Treponema sp.* (*T. palidum,T. pertenue*) *Borrelia sp.* (*B. recurentis, B. burgdorferi*) Leptospira (*L. interogans, L. biflexa*)
Micobacterii	*Mycobacterium tuberculosis*(B. Koch), *My.bovis* *My. leprae* Micobacterii atipice(.*M. avium, M. kansassi, M. murinum, M. xenopi*)

Mecanisme de apărare nespecifice:

Eficacitatea ariei cutaneo-mucoase depinde de: integritatea anatomică a tegumentului, integritatea mucoaselor, prezenţa de mucus, a aparatului mucociliar, secreţii (oculară, salivară, nazală- conţin lizozim), prezenţa Ig A secretorii, alfa1-antitripsina, pH acid (sucul gastric, urina, secreţie conjunctivală), microflora normală a organismului care se opune prin antagonism bacterian la substratul nutriţional.

Fagocitele

Microorganismul este preluat in organism de fagocite(circulante si fixe), proces care are loc în mai multe faze:

a. aderarea fagocitelor la endoteliul vascular;
b. traversarea endoteliului prin diapedeza şi atragerea lor prin chemotactism spre agentul patogen, datorită unor substanţe eliberate de agenţii patogeni- chemotactine;
c. opsonizarea, recunoaşterea şi pregătirea agentului patogen de proteine plasmatice denumite "opsonine" (Ig G, C3) rezultând "fagozom";
d. digestia şi distrugerea intraleucocitară sub acţiunea unor enzime: hidrolaze, proteaze, lizozim, C3, agenţi oxidanti;
e. curăţirea terenului la locul infecţiei prin pinocetoză.

Sistemul complement este un complex de 18 proteine care au rol în: distrugerea celulelor încarcate cu antigen, stimularea limfocitelor B pentru producerea anticorpilor (Ac), favorizarea opsonizării, activarea chemotactismului, citoliza unor microorganisme patogene. Poate fi activat pe cale clasică, prin intermediul complexelor antigen-anticorp sau alternă - nu necesită prezenţa anticorpilor specifici.

Indiferent de modul de activare, complementul are rol bactericid astfel că agenţii patogeni nu se pot multiplica în sânge.

Citochinele

Se cunosc până în prezent peste 30 citochine din care unele au rol inflamator, altele au rol antiinflamator având rol cheie în răspunsul inflamator sistemic al organismului (SIRS- Systemic Inflammator Response Syndrome) (Tabel 1.5.).

Dintre acestea, cele mai importante sunt:

- Interferonii au acţiune antiinfecţioasă: interferonii alfa şi beta se produc în infecţii virale foarte rapid, aproape concomitent cu infectarea; în mod normal nu se găsesc în sânge şi lichidul cefalorahidian (l.c.r.). Sunt substanţe imunomodulatoare - prin macrofage şi celule natural killer şi au efect antiproliferativ - se manifesta în leucemie şi unele forme tumorale;
- Interleukinele (IL) - polipeptide secretate de macrofage şi limfocite.
  - IL 1- produsă de macrofagele activate, are multiple roluri: apariţia febrei, efect chemotactic, creste IL 2, stimulează limfocitele B pentru sinteza de anticorpi, produce creşterea sintezei hepatice proteice (predominant pentru proteine de fază acută-fibrinogen, haptoglobină);

- IL 2 - produsă de limfocitele B are rol central în răspunsul imun.

– TNF-α - are rol central impreună cu IL1: rol proinflamator cu situaţie centrală în SIRS şi şocul endotoxinic, efect antiviral.

Tabel 1.5. *Principalele citochine, celule producatoare şi funcţiile lor*

Citochine	Sinteza	Principalele funcţii
IL 1	Monocite, macrofage, limfocite, celule epiteliale	Activarea celulelor T
IL2	Limfocite TH	Activarea celulelor T, B, a macrofagelor
IL4	Limfocite TH	Sinteza Ig E
IL 5	Limfocite T	Activarea limfocitelor B, a eozinofilelor
IL 6	Monocite, limfocite T, celule endoteliale	Sinteza de anticorpi
IL12	Monocite, macrofage, limfocite B	Sinteza de IL 1, INF- g
INF- α	Leucocite	Aparare antivirală
INF- β INF- γ	Fibroblasti Limfocite T	 Aparare antivirala
TNF- α TNF- β	Macrofage Limfocite T	Apararea celulelor efectoare Aparare antivirală
G- CSF	Macrofage, fibroblasti, celule endoteliale	Factor de creştere
GM- CSF	Macrofage, celule endoteliale, limfocite T	Factor de maturare a polimorfonuclearelor şi monocitelor
TGF-β	Macrofage activate, limfocite T	Imunomodulare

Mecanisme de apărare specifice

Apararea umorală – cuprinde intervenţia limfocitelor B activate de citokine; limfocitele T helper duc la sinteza de imunoglobuline (G, M, A, D, E) cu rol în recunoaşterea, fixarea şi distrugerea antigenului şi activarea sistemului complement.

IgG - reprezintă 70% din totalitatea gamaglobulinelor, apar mai tarziu şi asigură imunitatea de lungă durată; traversează placenta;

Ig M - reprezintă 5-10%, apar primele în cursul unei boli infectoase constituie markerul de infecţie acută; titrul lor scade odată cu apariţia Ig G;

Ig A - reprezintă 15- 20%; asigură predominant protecţia mucoaselor;

Ig D - rolul său în apărarea antiinfecţioasă este încă puţin elucidat.

Ig E - intervin în declanşarea fenomenelor alergice.

Apararea celulară - se realizează prin intermediul limfocitelor T şi cuprinde:

LT helper - stimulează limfocitele B, pentru producerea de anticorpi;

LT supressor - inhibă răspunsul imun, prevenind un răspuns imun exagerat;

LT citotoxic - distruge celulele încărcate cu antigene străine;

LT natural killer - distruge celulele tumorale;

LT killer - acţiunea lor de distrugere depinde de prezenţa anticorpilor (Ac).

Superantigenele stimulează nespecific un număr mare de celule T; prin fixarea de complexul major de histicompatibilitate de clasa II determină eliberarea unei cantităţi masive de citokine de către macrofage (IL- 1 beta, TNF – alfa) şi de către celulele T (IL- 2, IFN- gama, TNF- beta).

Toxinele superantigenice pirogenice (TPSAg) au următoarele proprietăţi:

- superantigenicitate;
- cresc sensibilitatea gazdei la endotoxină;
- induc pierderi capilare mediate de citokine;
- întârzie clearence-ul endogen al endotoxinelor – pierderi capilare mediate de TNF- alfa;
- hipersensibilitate la endotoxină.

Exotoxinele şi endotoxinele

Exotoxinele sunt excretate de celule vii, au concentraţii mari în mediul lichid şi sunt produse de bacteriile Gram-pozitiv şi Gram-negativ. Sunt polipeptide relativ instabile, cu toxicitate distrusă de căldură (> 60°C). Ele stimulează formarea de antitoxină care neutralizează toxina sub acţiunea formolului, acizilor, căldurii, fiind astfel, convertite în toxoizi netoxici, antigenici. Toxoizii sunt utilizaţi pentru imunizare (toxoidul tetanic). Exotoxinele sunt toxice, ele fiind fatale în cantităţi de micrograme. În general, ele se fixează de receptori celulari specifici fără să producă febra în mod obişnuit. Sunt controlate de gene extracromozomiale (plasmide).

Endotoxinele sunt componente ale peretelui celular al bacteriilor Gram-negativ. Pentru exercitarea activităţii biologice nu necesită a fi eliberate, fiind de fapt nişte complexe lipopolizaharidice relativ stabile care nu-şi pierd toxicitatea după ore de expunere la > 60°C. Sunt slab imunogenice, moderat toxice (nu pot fi convertite în toxoizi) şi nu au receptori celulari specifici. Ele produc febră prin eliberarea IL 1 şi a altor mediatori, sinteza lor fiind controlată de gene cromozomale.

Exemple de sindroame toxemice stafilococice:

- Sindromul şocului toxic (TSS) (TSST- 1, enterotoxine B, C);
- Sindromul stafilococic de piele oparită (SSSS) (datorat exfoliantinelor);
- Toxiinfecţia stafilococică (datorată enterotoxinelor stafilococice serotip A-R);
- Purpura fulminans stafilococică (TSST- 1, enterotoxina B, C).

Etapele procesului infecţios

Contaminarea – prezenţa germenului pe tegumente şi mucoase.

Infecţia – ataşarea germenului în zone specifice, multiplicare locală şi eventual pătrunderea în alte ţesuturi.

Boala – răspunsul organismului la infecţie şi poate evolua: clinic, infraclinic sau inaparent.

Infecţia manifestă clini**c** se caracterizează printr-o anumită succesiune a perioadelor afectiunii:

- incubaţie - perioada de la pătrunderea agentului patogen în organism, până la apariţia primelor simptome de boală;
- perioada de stare - care începe odată cu debutul clinic al bolii şi durează până la retrocedarea manifestărilor clinice şi paraclinice şi apariţia semnelor de recuperare totală a funcţiilor organelor afectate.

Infecţia inaparentă – deşi manifestările clinice şi paraclinice sunt absente, acest tip de infecţie duce la apariţia anticorpilor specifici în organism, asigurând imunitatea ulterioară, dar având risc epidemiologic important. Astfel, se apreciază că hepatita acută cu virus A (HAV. A) evoluează inaparent până la 50% din cazuri, explicând numărul mare de adulţi cu anticorpi specifici prezenţi, în absenţa unei anamneze pentru HAV. A manifestată clinic.

Infecţia infraclinică – nu are manifestări clinice subiective sau obiective, dar datele paraclinice sunt sugestive pentru afecţiunea respectivă.

Infecţia latentă este o infecţie asimptomatică al cărei agent etiologic este cantonat la poarta de intrare(ex.: ganglioni limfatici),nivel la care se poate activa în anumite condiţii. Un exemplu în acest sens este infecţia cu virusurile hepatice, infecţia cu HIV.

Starea de purtator cronic sănătos este consecinţa unei infecţii manifeste clinic sau nu, în urma căreia germenul rămâne în organism, având potenţial de contagiozitate ridicat.

Purtătorii sănătoşi de Ag HBs, de virus hepatic C, reprezintă surse importante de infecţie.

I.3. DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECŢIOASE

Realizarea unui diagnostic corect în bolile infecţioase presupune parcurgerea unor etape:

- Anamneza: istoric, antecedente personale patologice şi heredo- colaterale.
- Date epidemiologice: se referă la sursa de agent patogen, mod şi căi de transmitere.
- Examenul clinic obiectiv.

Diagnosticul de laborator, care cuprinde:

- examene specifice:
  - evidenţierea agentului patogen se poate realiza prin: examen direct, cultura pe medii de cultură, animal de experienţa, evidenţierea toxinelor, evidenţierea antigenelor sale cu anticorpi marcaţi cu fluoresceină (imunofluorescenţa directă sau indirectă) sau radioactiv: ELISA (Enzyme-Linked Immuno-

Sorbent Assay), EIA (Enzymatic Immuno Assay).
- evidenţierea anticorpilor specifici prin: reacţii serologice (reacţia de glutinare, de aglutinare-liză, de precipitare, de fixare a complementului, de neutralizare).

– examene complementare:
- probe pentru testarea SIRS (hemoleucograma, fibrinogen VSH , proteina C reactiva);
- PCR (polymerase chain reaction)-metodă foarte sensibilă care pune în evidenţă proteinele specifice agentului patogen;
- reactia Quantiferon TB Gold - cu specificitate de 98% pentru b. Koch;
- teste rapide de evidenţiere a Ac-streptococ beta hemolitic, HIV, Ag Hbs;
- testarea sensibilităţii: antibiograma V. Epstein- Barr;
- teste hepatice;
- teste renale;
- electrocardiograma, electroencefalograma;
- radiografia pulmonară, radiografie de sinusuri şi mastoide;
- echografia (echografia abdominală, pelvină, echocardiografia);
- tomografia computerizată.

Examenul clinic obiectiv în bolile infecţioase trebuie să se refere şi la sindromul febril întâlnit în majoritatea bolilor infecţioase. Febra constituie reacţia de apărare a organismului, reglare la alt nivel a temperaturii corpului. Căldura rezultă din procesele metabolice: ficat (40%), din muşchii striaţi (30%) şi se pierde în cea mai mare parte (60-70%) la nivelul tegumentelor şi mucoaselor. Centrul termoreglator se află în hipotalamus. Pirogenii exogeni (microbi, toxine) actionează asupra fagocitelor pe care le stimulează şi acestea produc pirogeni endogeni(IL 1) care acţionează pe hipotalamus, ducând la sinteza PGE 2 care actionează pe hipotalamusul anterior determinând febra. Aspirina şi alţi antiinflamatori nonsteroidieni (AINS) inhibă sinteza PGE2, împiedicând apariţia febrei.

Tipuri de febră:
- continuă: cu variaţii mici vesperale (febra tifoidă, tifos exantematic);
- remitentă: pusee febrile de câteva ore la interval de 2- 3 zile (malarie);
- bifazică: cu 2 vârfuri "M" (viroze);
- ondulantă: creştere lentă, platou de 7- 8 zile, scădere în lizis, apoi apirexie de 7- 8 zile şi reluare (bruceloză);
- recurentă: perioade de febră întretăiate de apirexie, perioadele febrile scad progresiv iar apirexia creşte (febra recurentă);
- neregulată: nu urmează nici o regulă.

Sindromul eruptiv cuprinde: exantemul (erupţie pe piele) şi enantemul (erupţie pe mucoase: oro-faringiană, conjunctivală, vaginală, anală). Bolile eruptive majore pot asocia erupţie maculară sau papulară (scarlatină, rujeolă, megaleritemul infecţioasă), erupţie veziculoasă (variolă, varicelă, zona zoster, stomatita

veziculoasă enterovirală cu exantem). Sindromul eruptiv infecţios este precedat de fenomene generale (febra, cefalee) sau aspect şi dispoziţie topografică caracteristică în contrast cu erupţiile alergice, toxice.

Sindroamele: respirator, cardiovascular, digestiv, urinar, meningean, encefalitic - sunt descrise specific la fiecare boală.

I.4. TRATAMENTUL BOLILOR INFECŢIOASE

I.4.1. Principii ale terapiei antiinfecţioase

Terapia bolilor infecţioase, din care multe reprezintă ”urgenţe medicale”, are două obiective importante:

1. Vindecarea rapidă şi completă a bolnavului.
2. Prevenirea transmiterii bolii in comunitate.

Tratamentul are în mod curent pe primul loc: (1) tratamentul *etiotrop* (adresat agentului patogen) care poate fi *specific* (seruri, imunoglobuline, vaccinuri) şi *nespecific* (antibioticoterapia, terapia antifungică şi antivirală) care se adaugă (2) tratamentul patogenic (mult diversificat azi), incluzând pe lângă susţinerea funcţiilor vitale, reechilibrarea hidroelectrolitică, acidobazică şi terapia cu AINS (antiinflamatoare nonsteroidiene, cortizon, anticitokine, anticorpi monoclonali), (3) tratament simptomatic şi (4) igieno-dietetic.

Tratamentul igieno-dietetic se referă la necesitatea repaosului fizic relativ sau absolut, a dietei. În unele cazuri bolnavii au nevoie de o alimentaţie normală, în alte cazuri, cu intoleranţă digestivă, este necesar o dietă de cruţare, preferându-se o alimentaţie hidrozaharată, în alte cazuri (boală diareică) sunt necesare măsuri dietetice stricte.

Tratamentul simptomatic se referă la terapia durerii (antialgice), a tusei (inhibitori centrali ai tusei, fluidifiante, expectorante), sedare (pentru pacienţii cu agitaţie psihomotorie), atenuarea febrei (antipiretice).

Tratamentul patogenic cuprinde o serie de măsuri necesare combaterii unor efecte produse de prezenţa agentului patogen în organism sau reechilibrării unor disfuncţii organice.

Disfuncţia cardiacă, necesită administrarea de substanţe inotrop pozitive (dopamină, dobutamină), tonicardiacele digitalice fiind mai putin utilizate din cauza efectului batmotrop pozitiv. Pentru menţinerea debitului cardiac (Dc), combaterea hipoperfuziei tisulare şi creşterea aportului de oxigen, se instituie terapia de reechilibrare hemodinamică. Această terapie se realizează pe baza unui *algoritm clinic de tratamen*t, stabilit de Shoemaker urmărind parametrii:

- indexul cardiac (peste 4, 5 l/ min/ m2);
- DO_2 (cantitatea globală de oxigen consumat în ţesuturi), peste 170 ml/ min/m^2;
- volemia cu 500 ml peste normal (3> 2 /l/m^2 la bărbaţi şi 2, 8 l/m^2 la femei).

Aceste valori sunt necesare pentru a asigura un DO_2 suficient în faţa unor

necesităţi crescute ale organismului (febră, hipermetabolism). Se începe reechilbirarea volemică: perfuzii cu substanţe macromoleculare (Dextran 40, 70, Hemacel), soluţii cristaloide (Ringer lactat, Hartman, ser fiziologic), necesarul la adult fiind 30-50 ml/kg corp/zi. Dacă hematocritul este sub 32% se administrează sânge integral (500 ml).

Dacă tensiunea arterială sistolică (Tas) nu creşte peste 100 mmHg se începe administrarea de dobutamină: perfuzie constantă în glucoză 5% sau ser fiziologic în doze crescânde (de la 2 μg/kg corp/min până la 20 p.g/ kg corp/ min); dacă TA sistolică rămâne sub 110 mmHg se administrează dopamină (perfuzie continuă 2-15 μg/ kg corp/ min). Unii autori preferă dopamina pentru că asigură diureza şi vasodilataţia splahnică, deşi are efect tahicardizant mai important ca dobutamina.

Disfuncţia respiratorie. Funcţia respiratorie este frecvent afectată în bolile infecţioase. Suportul funcţiei pulmonare vizează o cât mai buna oxigenare a sângelui.

Disfuncţia respiratorie se apreciază estimând:

- oxigenarea, măsurată prin PaO_2 (presiunea oxigenului în sângele arterial);
- ventilaţia măsurată prin Pa CO_2 (presiunea bioxidului de carbon în sângele arterial) şi FR (frecvenţa respiratorie).

Indiferent de metoda de terapie aplicată, prezenţa unei disfuncţii respiratorii importante impune în primul rând controlul căilor aeriene asigurat prin intubaţie oro-traheală sau intubaţie naso-traheală.

În cazuri de disfuncţie respiratorie minoră (PaO_2< 60 mmHg şi $PaCO_2$ normal) este suficientă administrarea de O_2 prin metode simple (sonda nazală, mască), în cazuri grave (PaO_2 < 60 mmHg şi Pa CO_2> 30-40 mmHg) se impune supleerea funcţiei respiratorii cu ajutorul ventilatorului.

Ventilatorul este un aparat ce funcţionează automat şi suplineşte funcţia respiratorie sau o ajută intermitent, păstrând funcţia respiratorie spontană sau preluând-o şi amplificând-o până la anumiţi parametri anterior stabiliţi, în funcţie de starea clinică a bolnavului, modalitatea de respiraţie oferită de bolnav şi afecţiunea sa.

Disfuncţia hepatică, prezenţa nu numai în hepatitele acute virale, dar în multe alte afecţiuni de etiologie viral (virusurile herpetice, virusul HIV), bacteriană (leptospiroză, febra tifoidă, sepsis, etc.), parazitară şi fungică. Modificarea ficatului la examenul clinic obiectiv (hepatomegalie sau dimpotrivă, ficat mic) şi prezenţa testelor biologice hepatice modificate, impun susţinerea principalelor funcţii ale ficatului. Se administrează soluţie de glucoză 10%-20%, cu vitamine şi hepatoprotectoare, administrate oral (Silimarina, Hepabionta) sau intravenos (Arginina, Rochmalin). Prezenţa tulburărilor de coagulare impune administrarea de hemostatice (Vitamina K, Etamsilat) şi în caz de hemoragii importante: sânge şi derivaţi (plasma congelată, concentrat leuco-plachetar).

Odată cu apariţia disfuncţiei renale se instalează sindromul hepato-renal prezent, în special, în infecţii sistemice grave. Aceşti pacienţi necesită forţarea diurezei cu Furosemid (10-20 fiole/ zi), dar numai după asigurarea unui aport volemic corespunzător; dacă se instalează oliguria sau anuria se impune hemodializa.

Disfuncţia renală, întâlnită în special în infecţii grave, ca: leptospiroza, sepsis, febra tifoidă, hepatite acute virale grave.

După reechilibrarea volemică, se administrează diuretice: Furosemid, Manitol (10-20%) în perfuzie intravenoasă. În cazurile cu insuficienţă renală acută se impune iniţierea şedinţelor de hemodializă.

Prezenţa disfuncţiei renale impune ajustarea dozelor antibioticelor potenţial nefrotoxice (aminoglicozide, polipeptide, rifampicină) care se impune a fi utilizate după formula:

$$\frac{140 - \text{vârsta (ani)}}{\text{Creatinina serică}} = \%\ \text{doza uzuală}$$

Echilibrul acido-bazic şi hidro-electrolitic, poate suferi modificări în infecţiile grave de disfuncţie respiratorie sau renală.

În ceea ce priveşte tipul de fluid folosit în resuscitarea unui astfel de bolnav, exista încă controverse. Cel mai des sunt folosite seruri izotone (cristaloizi) şi soluţie de albumina umana 5% sau 20%. Se prefera soluţia de Ringer - lactat, atât ca terapie iniţială, cât şi ulterior, deoarece este izotonă şi nu apar fenomene alergice.

Deficitul de Na se corectează după formula:

Na (mEq) = G x 0, 2 x deficit de Na.

Se administrează soluţia de Na Cl 9% ştiind că 1g CL Na = 17 mEq;

Necesarul de potasiu este dat de formula:

K = 1, 2 mEq/ kg corp/ zi.

Pe lângă ionogramă, este necesară determinarea rezervei alcaline; necesarul de bicarbonat se determină după formula:

- deficit de baze x G x 0,35, se obţine necesarul de bicarbonat (ml) ce trebuie administrat.

Echilibrul fluido - coagulant. Dezechilibrele acestea, datorate cel mai frecvent unei disfuncţii hepatice severe, sau apărute în contextul şocului infecţios, necesită administrarea de sânge integral sau substituenţi de sânge. Substituientul natural cel mai des folosit este plasma umană congelat. Riscul de transmitere a virusului HIV şi a virusurilor hepatitice a mărit interesul pentru substituienţii artificiali: perfluorodecalin (FLUOSOL-DA), preparatul de hemoglobină liberă "Hemoglobina înalt purificată" (SFH - Highly Purified Stroma - Free Haemoglobi). Există şi substituienţi artificiali de plasmă: Hidroxietil Stareti (HETA-STARCH) şi Dextran 40, 70.

Suportul nutriţional. Stabilirea unei diete corespunzătoare este esenţial în tratamentul corect al unei boli infecţioase. La pacienţii ce se pot alimenta enteral, regimul se stabileşte în funcţie de toleranţa digestivă şi funcţia ce trebuie protejată (hepatite acute, leptospiroză, boală diareică acută). La pacienţii ce nu pot fi hrăniţi enteral, se poate utiliza sonda naso-gastrică sau în unele cazuri gastrostomă.

Pentru bolnavii ce nu pot primi alimentaţia enteral - cum este cazul pacienţilor cu infecţii sistemice severe, în special cu poartă de plecare orală - se utilizează dieta parenterală (TPN: nutriţia totală parenterală). Utilizarea TPN necesită o linie de abord venos centrală şi utilizează preparate comerciale Intralepid 10-20 %). Se apreciază că din calorii neproteice 60% trebuie obţinute din lipide.

Cheltuielile energetice bazale (BEE - Bazal Expenditure Energy) sunt date de reacţia Harris Benedict:

BEE (barbati) = 66, 47 + 13, 75 x G (kg) + 5 x I (cm) - 6, 76 x V (ani).

BEE (femei) = 65, 51 + 9, 56 x G (kg) + 1, 85 x I (cm) – 6, 68 x V (ani)

Terapia antiinflamatoare este prezentă în aproape toate cazurile pe lângă terapia etiotropă, sau de sine stătatoare. În prezent se folosesc antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS): în cazurile când se urmăreşte o acţiune mai lungă sau mai lentă, sau steroizii (AIS) au contraindicaţii. Aceste preparate prezintă riscul unor efecte adverse: intoleranţă digestivă (până la ulceraţii, perforaţii şi hemoragie digestivă superioară); alergie, leucopenie, anemie, trombocitopenie, parotidite, retenţie hidrosalină, hepatotoxicitate Corticoterapia are multe efecte: stabilizează membrana lizozomală; inhiba sistemul kininic; reduce exsudatul inflamator; reduce colagenogeneza; inhibă migrarea limfocitelor; acţiune antipiretică central; scade sinteza IL1.

Corticoterapia are şi efecte adverse: scade apărarea antiinfecţioasă, de aceea, administrarea poate fi discutabilă în unele boli; creşte aciditatea gastrică cu redeschiderea sau apariţia de ulcere noi; provoacă hipokaliemie, determină retenţie hidrosalină cushingoidă, întârzierea creşterii copiilor în caz de administrarea în cure de peste 2 ani.

Tratamentul etiologic nespecific. Acţiunea antibioticelor asupra germenilor sensibili poate fi bactericidă (lezare ireversibilă cu omorârea agentului patogen) şi bacteriostatică (împiedică multiplicarea germenilor).

Mecanismele de acţiune ale antibioticelor sunt prezentate în tabelul 1.6.:

Inhibiţia sintezei sau a funcţiei peretelui celular bacterian (penicilina G, penicilinele de semisinteză şi cefaloporinele, vancomicină, bacitracină). Penicilinele şi cefalosporinele blochează sinteza prin împiedicarea încorporării acidului N-acetil muramic - rezultă sferoblaşti neviabili. Aceste antibiotice acţionează numai în faza de multiplicare a germenilor. Afectarea integrităţii membranei citoplasmatice, permite ca nucleotizii să iasă din celulă (colistina, polimixina B, amphotericina B) - acţiunea se exercită atât în faza de multiplicare cât şi în cea de repaos.

- Inhibiţia sintezei proteinelor bacteriene: aminoglicozide, cloramfenicol, tetracicline, macrolide.

- Inhibiţia enzimeii girază care intervine în replicarea ADN viral: quinolonele.

- Inhibiţia creşterii, intervenind ca falşi metaboliţi eseniţali analogi (biseptolul-analog structural cu acidul paraaminobenzoic), interferând cu lanţul metabolic, creind ca urmare, inhibarea creşterii bacteriene.

Tabel 1.6. Mecanismele de acţiune ale agenţilor antimicrobieni

1. Inhibarea sintezei peretelui de peptidoglican:
- betalactamine (peniciline, cefalosporine, carbapeneme, monobactami)
- glicopeptide (vancomicină, teicoplamin);
- bacitracină;
2. Inhibarea sintezei proteice la nivel ribosomal:
- aminoglicozide (gentamicină, kanamicină, tobramicină, streptomicină, netilmicină neomicină, amikacină);
- macrolide (eritromicină, claritromicină, azitromicină);
- lincosamide (clindamicină, lincomicină);
- cloramfenicol;
- tetracicline;
- mupirocin.
3. Inhibitori ai metabolismului acidului folic:
- sulfonamide (sulfizoxazol, sulfametoxazol);
- trimetoprim;
4. Inhibitori ai sintezei acizilor nucleici:
- rifampicină;
- nitrofurantoin;
- metronidazol;
5. Modificarea permeabilităţii membranei celulare:
- polimixina B,E
- gramicidină;
6. Inhibarea enzimei denumite girază:
- fluorochinolone (norfloxacină, ciprofloxacină, moxifloxacină, levofloxacină)
7. Acţionează ca falşi metaboliţi:
- cotrimoxazolul

Alegerea agentului antimicrobian adecvat

Pentru alegerea antibioticului adecvat este necesară parcurgerea următoarelor etape:

- *Identificarea microorganismului infectant*, sau, dacă este imposibil de a determina natura exactă a acestuia utilizarea statisticii bacteriologice (aplicarea cunoştinţelor privind etiologia cea mai probabilă, de a cauza infecţia cu o anumită localizare, într-o anumită circumstanţă);
- *Determinarea sensibilităţii* la antimicrobiene a agentului etiologic (sensibil, cu rezistenţă intermediară, rezistent);
- *Identificarea factorilor care ţin de gazdă* ce pot influenţa eficienţa şi toxicitatea antibioticelor:
  - Antecedente de reacţii adverse la antibiotice

- Vârsta (ex. clearance-ul de creatinină poate fi scăzut la vârstnici)
- Anomalii genetice sau metabolice
- Sarcina.

Tabel 1.7. *Medicaţie antimicrobiană ce poate fi administrată în sarcină*

Antibiotic	I-ul trimestru	Al II-lea trimestru	Al III-lea trimestru
Peniciline	+	+	+
Cefalosporine	+	+	+
Macrolide	+	+	+
Polipeptide	+	+	+
Tetracicline	-	-	-
Aminoglicozide	-	-	-
Fenicoli	-	-	-
Rifampicina	-	+	+
Sulfonamide	-	-	-
Quinolone	-	-	-
Nitrofurantoin	-	+	-
Imidazoli	-	+	+

- Funcţia renală şi hepatică (căi majore de eliminare a medicamentelor)
- Dacă funcţia renală este afectată doza totală trebuie redusă.
- metodă de apreciere a funcţiei renale şi, implicit a dozei de administrat este estimarea **clearance-ului de creatinină (ml/min)=(140 - vârsta în ani) x greutatea în kg/ Creatinina serică în mg/dl x 72.**
- La pacienţii cu afectare renală următoarele antibiotice trebuie utilizate cu precauţie: amikacina, gentamicina, imipenem, polimixina B, vancomicina, ticarcilina.
- Localizarea infecţiei. La locul infecţiei trebuie asigurată o concentraţie adecvată a drogului mai mare decât CMI pentru organismul infectant. LCR-ul, vegetaţiile din endocardita bacteriană şi ţesuturile devitalizate sunt situsuri în care penetrarea antibioticelor poate fi inadecvată sau borderline; prezenţa corpurilor străine poate diminua activitatea agenţilor antimicrobieni.

Asocierile de antibiotice pot fi justificate în următoarele situaţii:

- Dacă se suspectează infecţii polimicrobiene (intraperitoneale, pelvine, etc);
- Pentru prevenirea emergenţei rezistenţei (tuberculoză, dacă se utilizează unele antibiotice ca de exemplu vancomicina, aminoglicozidele, fosfomicina);
- Pentru obţinerea sinergismului (ex. penicilina + aminoglicozidele pentru tratamentul infecţiilor cu enterococi);

– Terapia iniţială a pacienţilor neutropenici, sau, dacă natura exactă a infecţiei nu este clară);
– Pentru scăderea toxicităţii.

Alegerea unei căi adecvate de administrare:
– Terapia intravenoasă trebuie administrată în infecţii severe
– Absorbţia orală poate fi diminuată în condiţiile scăderii motilităţii gastrointestinale (comună în sepsis).

Proprietăţile farmacologice ale antibioticelor. Distribuţia antibioticelor este reglată de gradientul de concentraţie dintre sânge şi ţesuturi, de legarea de proteine şi de difuzibilitate (care depinde de mărimea moleculei, liposolubilitate şi de gradul de ionizare).

I.4.2. Terapia antimicrobiană (antibiotice)

Antibiotic - noţiune care, *ad literam*, înseamnă "împotriva vieţii", desemnează, în mod paradoxal, un grup de medicamente care au salvat milioane de vieţi în ultima jumătate de secol.

Antibioticele au revoluţionat medicina permiţînd tratamentul unor infecţii ce erau altădată fatale şi derularea în siguranţă a unor proceduri de neimaginat în urmă cu ani de zile.

Sunt cunoscute până în prezent aproximativ **5000 de antibiotice**.

Doar aproximativ **1000** dintre acestea au fost riguros investigate şi aproximativ **100** sunt folosite în mod curent în terapia infecţiilor.

Tabel 1. 8. *Istoria introducerii în practică a antibioticelor*

Anul introducerii	Clase de antibiotice
1935	Sulfonamide
1941	Beta-lactamine (Penicilina)
1944	Aminoglicozide
1949	Cloramfenicol
1950	Tetracicline
1952	Macrolide/lincosamide/streptogramine
1956	Glicopeptide
1957	Rifamicine
1959	Nitroimidazoli
1962	Quinolone
1968	Trimetoprim
2000	Oxazolidinone
2003	Lipopeptide

Clasele de antibiotice sunt:

1. BETALACTAMINE: PENICILINE, MONOBACTAMI, CEFALOSPORINE, CARBAPENEME.
2. LINCOSAMIDE
3. AMINOGLICOZIDE
4. CICLINE
5. MACROLIDE
6. GLICOPEPTIDE
7. FENICOLI
8. QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN
9. FOSFOMICINA
10. QUINOLONE
11. KETOLIDE
12. OXAZOLIDINONE
13. METRONIDAZOL ŞI ALŢI NITROIMIDAZOLI
14. SULFONAMIDE ŞI TRIMETOPRIM
15. LIPOPEPTIDE
16. GLICILCICLINE
17. RIFAMICINE
18. POLIPEPTIDE

1. Bectalactamine

1.A. Peniciline

Clasificarea penicilinelor**:**

- Peniciline naturale (Penicilina G şi V)
- Peniciline rezistente la penicilinaze (Peniciline de grup M)
- Aminopeniciline (Grup A)
- Peniciline antipseudomonas (carboxipeniciline şi acil peniciline)

Peniciline naturale

Mecanism de acţiune: inhibă sinteza de peptidoglican antrenînd liza şi moartea celulară.

Mecanisme de rezistenţă: producerea de beta-lactamaze, diminuarea permeabilităţii parietale şi modificarea ţintei (PBP).

Tabel 1.9. *Dozele de peniciline naturale*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT/ZI	DOZE-COPIL/ZI
PENICILINA G	1-20 mil.UI, im/iv, 4/6/12h	50000-200000 UI/kg
PENICILINA V	3- 4 mil. UI, po , la 6/8h	50000-100000 UI/kg
EXTENCILLINE (BENZATHINE PENICILINA G)	1,2 mil. UI/15 zile sau 2,4 mil.UI/lună	600000 UI/15 zile sau 1,2 mil.UI/lună

Tabel 1.10. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile terapeutice ale penicilinelor naturale*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN	INDICAŢII
1. *Streptococcus group A, B, C, D*	1) Angine, scarlatină
2. *Str. pneumoniae*	2) Pneumonie, meningită, sepsis
3. *Str. viridans*	3) Endocardită
4. *N. meningitidis*	4) Sepsis, meningită
5. *C. diphteriae*	5) Difterie
6. *B. anthracis*	6) Antrax
7. Clostridium (excepţie *C. difficile*)	7) Infecţii de părţi moi
8. *Peptostreptococcus sp*	8) Diferite infecţii cutanate sau sistemice
9. *Treponema pallidum*	9) Sifilis
10. *Leptospira*	10) Leptospiroză
11. *Borrellia*	11) Boala Lyme
12. *Listeria monocytogenes*	12) Meningită, sepsis

Penicilinele G şi V sunt inactive pe bacilii gram negativ şi pe stafilococii producători de penicilinaze (>90% din stafilococi).

Enterococii sunt mai puţin sensibili la penicilina G.

Eliminarea este renală.

Reacţiile adverse cele mai frecvente:

- Reacţii de hipersensibilizare: reacţii anfilactice (hipotensiune, laringospasm /bronhospasm), febră medicamentoasă, rash, sindrom Steven Johnson, boala serului;
- Reacţii la nivelul SNC: convulsii;
- Hematologice: anemie hemolitică – rară;
- Reacţia Herxheimer (datorită unei distrucţii masive a spirochetelor): febră înaltă şi agravarea leziunilor cutanate.

Peniciline-rezistente la penicilinaze

Activitate antibacteriană: *Staphylococcus aureus* (meticilino-sensibil).

Indicaţii: infecţii stafilococice localizate / generalizate.

Tabel 1.11. *Dozele penicilinelor rezistente la penicilinaze*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
OXACILINA / NAFCILINA	2-4 g/zi (po:6/8h;im,iv:	50-100 mg/zi
CLOXACILINA	4-12h)	
DICLOXACILINA	4-12 g/zi (im,iv: 4-6h)	100-200 mg/kg/zi
	1-4 g/zi (6-8h)	50-100 mg/kg/zi

Meticilina nu se mai utilizează datorită nefrotoxicităţii sale.

Tulpinile oxa-R trebuie considerate ca fiind rezistente la ansamblul betalactaminelor.

Reacţii adverse:

- hematurie cu albuminurie,
- disfuncţie hepatică (oxacilina),
- neutropenie reversibilă (nafcilina)

Contraindicaţii: perioada tardivă a sarcinii şi la nou-născuţi (poate precipita icterul nuclear).

Aminopenicilinele

Tabel 1.12. *Dozele aminopenicilinelor*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
AMPICILINA	Po: 2-4 g/zi Im, iv: 4-12 g/zi	100 mg/zi 100-300 mg/zi
AMOXICILINA	Po,im,iv: 1-8 g/zi	25-200 mg/kg/zi
BACAMPICILINA	0,8-2,4 g/zi	50-100 mg/kg/zi
METAMPICILINA	2-12 g/zi	50-200 mg/kg/zi
PIVAMPICILINA	1-3 g/zi	50-100 mg/kg/zi
AMOXICILINA- acid clavulanic	2-3 g/zi	30-40 mg/kg/zi
AMPICILINA-sulbactam	- 3-4,5 g/zi	- 30-40 mg/kg/zi

Tabel 1. 13. *Activitate antibacteriană şi indicaţii terapeutice*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN	INDICAŢII
Mai activă decât penicilina G pe*:* • *Enterococcus spp.* Mai puţin activă decât penicilina G pe: • *S. pyogenes* • *Neisseria spp* • *Clostridium spp* Activă pe*:* *C. diphteriae* *B. anthracis* *Bordetella pertussis* *Treponema pallidum, Leptospira* ***Borrellia*** ***Listeria monocytogenes*** ***Yersinia pestis, H. influenzae*** Anumite specii de enterobacterii neproducătoare de beta-lactamaze*:* - ***E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella typhi/non typhi, Sghigella spp, Vibrio spp.***	Pneumonie Meningită Sepsis Endocardită Antrax Difterie Leptospiroză Boala Lyme Profilaxia unor infecţii stomatologice

Ampicilina este inactivă pe speciile de enterobacterii producătoare de beta-lactamaze de clasă I: *Enterobacter spp, Citrobacter spp, Serratia marcescens, Morganella morganii.*

Reacţii adverse: Amoxicilina/Ampicilina pot determina apariţia unui rash maculopapular, frecvent asociat cu mononucleoza infecţioasă (65-100%), leucemia limfatică cronică, administrarea de alopurinol.

Amoxicilina - acid clavulanic: diaree, candidoză, hepatită colestatică.

Peniciline antipseudomonas (Carboxipeniciline şi Ureidopeniciline) - sunt prezentate în tabelul 1.14.

Tabel 1.14. *Dozele de peniciline antipseudomonas*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
TICARCILINA	250 mg/kg/zi	75-100 mg/kg/zi
TICARCILINA+ acid clavulanic	12,4-18,6g/zi	150-300mg/kg/zi
MEZLOCILINA	6-15 g/zi	100-300 mg/kg/zi
PIPERACILINA	6-15 g/zi	100-300 mg/kg/zi
PIPERACILINA+tazobactam	4,5-13,5 g/zi	100-300 mg/kg/zi

Tabel 1.15. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile penicilinelor antipseudomonas*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL PENICILINELOR ANTIPSEUDOMONAS	INDICAŢII
TICARCILINA*:* *Proteus* *Enterobacter* *Serratia* *Pseudomonas* **PIPERACILINA*:*** *spectrul "*ampicilinei" + *Serratia marcescens* *Enterobacter cloacae* *Citrobacter* *Bacteroides fragilis* *Pseudomonas* *Proteus* *Klebsiella*	Infecţii severe cu germeni sensibili Infecţii polimicrobiene: biliare, digestive, genito-urinare, etc.

Piperacilina este mai activă decât ticarcilina pe *P.aeruginosa* şi *Klebsiella*.

Acestea sunt molecule rezervate uzului intraspitalicesc.

Reacţii adverse:

- diaree (ticarcilină clavulanat),
- leucopenie,
- reacţii anafilactice,
- colită.

Inhibitorii de beta-lactamaze (în asociere)

- Oxapename: acidul clavulanic (asociat amoxicilinei şi ticarcilinei);
- Penicilin-sulfone: sulbactam (în asociere cu ampicilina) şi tazobactam (asociat piperacilinei).

Activitatea antibacteriană constă în inhibiţia ireversibilă a beta-lactamazelor produse de: enterobacterii, *N. gonorrhoeae, P. aeruginosa, H. influenzae, Moraxella*

catarrhalis, Bacteroides fragilis, Staphylococcus oxa-S. Activitatea acestor molecule este absentă sau foarte redusă pe cefalosporinazele cromozomale a BGN responsabile de infecţiile asociate îngrijirilor medicale (*Pseudomonas, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus indol +, Providencia*) (tazobactam are o activitate moderată).

1.B. Monobactami

Din această clasă **AZTREONAM** este un antibiotic beta-lactam.

Tabel 1.16 *Spectrul antimicrobian al aztreonam*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL AZTREONAM	INDICAŢII
Coci Gram negativ aerobi: - *N. gonorrhoeae* - *N. meningitidis* **Bacili Gram negativ aerobi:** - *Salmonella, Shigella* - *Haemophilus* - *E. coli* **Sensibilitate inconstantă sau moderată:** *Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter* *Klebsiella*	Infecţii severe cu germeni sensibili Infecţii polimicrobiene: biliare, digestive, genito-urinare.

Aztreonam nu este activ pe bacterii Gram - pozitiv şi pe anaerobi.
Doze: 3g-8g/zi (adult) (la 6-8 ore), i.v, şi 50-100mg/kg/zi (copil).
Reacţii adverse: foarte rar.

1.C. Carbapeneme

Din această clasă reprezentanţii sunt prezentaţi în tabelul:

Tabel 1.17. *Dozele de carbapeneme*

ANTIBIOTIC	ADULT	COPIL
IMIPENEM	2 g/zi, iv	30-60 mg/kg/d
MEROPENEM	3-6 g/zi, iv	40 mg/kg/d
ERTAPENEM	1g/zi, im, iv	

Carbapenemele (sunt beta-lactamine**)** pot fi utilizate în monoterapie sau în asociere, frecvent cu aminoglicozidele (în scopul evitării emergenţei de tulpini rezistente, pentru creşterea vitezei de bactericidie şi pentru extinderea spectrului antibacterian).

Reacţii adverse:

- convulsii (mai ales la imipenem) – dozele trebuie reduse la pacienţii vârstnici, la cei cu afectarea funcţiei renale şi cu afecţiuni cerebrovasculare.
- Foarte rare la meropenem.
- Rar – cefalee, greţuri, vărsături la ertapenem.

Tabel 1. 18. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile carbapenemelor*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN	INDICAŢII
COCI GP (excepţie ***S****. aureus meti-R*) - *Streptococcus gr A, B, C, G* - *Streptococcus pneumoniae* - *Streptococcus viridans* - ***S****. aureus* Oxa-S - *Enterococcus faecalis (Imipenem**)*** **COCI ŞI BACILI GN** - *N. gonorrhoeae* - *N. meningitidis* - *H.influenzae* - *M. catarrhalis* - *E.coli* - *Salmonella sp* - *Shigella sp* - *Serratia sp* - *Ps. aeruginosa,* - *Acinetobacter* - *Aeromonas sp* - *Klebsiella,* - *Enterobacter* - *Citrobacter* - *Proteus mirabilis, vulgaris* - *Burkholderia cepacia (meropenem)* - *Xantomonas maltophilia (imipenem)* - *Providencia sp* - *Morganella sp* **ANAEROBI GP** *(Peptostreptococcus, Clostridium sp)* **ANAEROBI GN** (*Bacillus fragilis*)	• Infecţii severe cu germeni • multirezistenţi (infecţii intrabdominale severe, infecţii osteoarticulare, respiratorii, subcutanate, etc) • Infecţii nosocomiale • Infecţii polimicrobiene • Meningite (meropenem)

GP=Gram pozitiv, GN=Gram negativ

1.D. Cefalosporine

Există 4 generaţii de cefalosporine. Cefalosporinele (antibiotice beta-lactam) sunt clasificate în "generaţii", corespunzător proprietăţilor lor antibacteriene şi farmacocinetice.

Cefalosporine de prima generaţie:

Tabel 1.19. *Dozele de cefalosporine de prima generaţie (C1G)*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
CEFAZOLIN	1-6 g/zi IV, im (la 6-8h)	60mg/kg/zi (la 8 h)
CEFADROXIL	1-2 g/zi po	30 mg/kg/zi (la 12 h)
CEFALEXIN	1-2g/zi po (la 6 h)	25-50 mg/kg/zi (la 6 ore)

Tabel 1.20. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile C1G*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN	INDICAŢII
S. pneumoniae Streptococcus (excepţie *enterococcus*) *Staphylococcus oxa-S*	Infecţii respiratorii, ORL Infecţii urinare Infecţii ale pielii

Reacţii adverse:

- Hipersensibilizare primară - la cefalosporine (1-2%); încrucişată - la pacienţii cu hipersensibilizare la penicilină (5-10%);
- Reacţii locale: durere, flebită;
- Reacţii gastrointestinale: greţuri, vărsături diaree, hepatotoxicitate (creşteri ale TGO, TGP, FA);
- Nefrotoxicitate,
- Reacţii hematologice: neutropenie, trombocitopenie, test Coombs (+)
- Efect Disulfiram-like pentru unele cefalosporine.

Cefalosporine de a 2-a generaţie:

Cefalosporinele de a 2-a generaţie (C2G) includ molecule cu spectru antibacterian limitat, dar cu o stabilitate la hidroliza prin beta-lactamaze cu spectru extins superioară cefalosporinelor de primă generaţie.

Tabel 1.21. *Dozele de cefalosporine de a 2-a generaţie*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
CEFAMANDOL	3-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi
CEFUROXIM	1,5-4,5 g/zi, iv,im	50mg/kg q8h iv, 10-15mg/kg x2 po
CEFPROZIL	500 mg/zi, po	10-15mg/kgx2 (max 1 g/zi)
Cefamicine		
CEFOTETAN	2-6 g/zi, iv (la 12 h)	30-60 mg/kg/zi
CEFOXITIN	3-6 g/zi, iv (la 4-8h)	80-160 mg/kg/zi (la 6h)

Tabel 1.22. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile C2G*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL C2G	INDICAŢII
Spectrul C1G + : • *H. influenzae* • *N. gonorrhoeae* • *E. coli, Klebsiella (inconstant sensibile)* **Pentru cefoxitin:** GN anaerobi *(Bacteroides fragilis)* – activitate moderată	Otite Sinuzite Angine (în caz de eşec al terapiei cu penicilina G sau recurenţe)

Difuziunea meningee este insuficientă pentru terapia meningitelor.

Cefalosporine de a 3-a generaţie

Tabel 1.23. *Dozele de cefalosporine de a 3-a generaţie*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
CEFOPERAZONA	4 g/zi	30-60 mg/kg/zi
CEFOTAXIMA	3-8 g/zi	50-100 mg/kg/zi
CEFTAZIDIMA	3-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi
CEFTRIAXONA	2 g/zi(<65ani), 1g/zi (>65ani)	50-75 mg/kg/zi
CEFTIZOXIMA	2-12 g/zi	30-60 mg/kg q8h
LATAMOXEF	2-6 g/zi	
Orale		
CEFIXIMA	400 mg/zi po	8 mg/kg/zi div 2 prize
CEFPODOXIMA	200-400 mg/zi	10mg/kg div 2 prize
CEFTIBUTEN	400 mg/zi	4,5 mg/kg 2 prize
CEFDINIR	600mg/zi (div 1 sau 2 prize)	

Tabel 1.24. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile C3G*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL C3G	INDICAŢII
BACTERII AEROBE GN: *E. coli, Shigella, Proteus, Salmonella* **- Activitate inconstantă pe:** *Serratia, Pseudomonas, Acinetobacter, Enterobacter* **- Activitate modestă pe ANAEROBI (**numai CEFTIZOXIMA) **- Activitate antipseudomonas:** CEFTAZIDIME **- Mai puţin active decât C1G pe COCII GP**	**C3G parenterale** ➢ INFECŢII SEVERE: Sepsis Meningite Infecţii bronhopulmonare Infecţii nosocomiale ➢ Infecţii la neutropenici ➢ Antibioprofilaxie în chirurgie **C3G orale**: ➢ Infecţii ORL recidivante ➢ Infecţii bronhopulmonare recidivante ➢ Infecţii urinare

GN=Gram negativ; GP=Gram pozitiv

C3G sunt inactive pe: *Listeria*, enterococ, stafilococ oxa-R, *Chlamydia, Mycoplasma, Bacteroides fragilis.*

Cefalosporine de a 4-a generaţie

Tabel 1.25. *Dozele de cefalosporine de a 4¯a generaţie*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
CEFEPIME	2-4g/zi, iv	150mg/kg/zi (la 8 h)
CEFPIROM	2-4g/zi, iv	

Tabel 1.26. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile C4G*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL C4G	INDICAŢII
CEFEPIME: - *Pseudomonas* - *Serratia* - *C. freundii* rezistente la ceftazidimă, aztreonam - Mai activă pe *S.aureus* decât C3G **CEFPIROM**: - enterobacteriaceae - *Pseudomonas* - Bacterii GP - Mai puţin activă pe anaerobi decât cefoxitin	INFECŢII SEVERE: Sepsis Infecţii neuro-meningee Infecţii bronhopulmonare Infecţii nosocomiale Infecţii la neutropenici Infecţii urinare

Cefalosporine de a 5-a generaţie cu actiune pe MRSA

- **CEFTOBIPROL**
- CEFTAROLIN

2. Lincosamide

Tabel 1. 27. *Dozele de lincosamide*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
CLINDAMICINA	0,6-2,4 g/zi, po, im, iv (la 6-8h)	8-25 mg/kg, po 15-40 mg/kg, parenteral
LINCOMICINA	0,6-1,8g/zi im., iv po (la 8h)	30-60 mg/kg/d, po 10-20 mg/kg/d, im/iv

Tabel 1.28. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile lincosamidelor*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL LINCOSAMIDELOR	INDICAŢII
Bacterii anaerobe GP şi GN (Clostridii, *Bacteroides fragilis*)	Infecţii osoase şi articulare Infecţii cu anaerobi (excepţie meningita)
Staphylococcus aureus *Streptococcus* (excepţie Enterococcus)	Profilaxia endocarditei infecţioase în caz de alergie la penicilină.

Mecanism de acţiune

Lincosamidele inhibă sinteza bacteriană prin fixare de subunitatea 50S a ribozomilor microorganismelor sensibile.

Reacţii adverse: Diaree mediată de toxina *C. difficile* (colita pseudo-membranoasă sau megacolon toxic).

3. Aminoglicozide

Mecanism de acţiune

Acţionează în principal la nivelul ribozomului bacterian, consecinţa fiind perturbarea lecturii codului genetic cu inhibarea tuturor etapelor sintezei proteice.

Aminoglicozidele sunt antibiotice rapid bactericide, iar asocierea cu beta-lactaminele, fluoroquinolonele şi antibioticele polipeptidice este sinergică.

Tabel 1.29. *Dozele de aminoglicozide*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
1. AMIKACINA	15 mg/kg/zi (12-24h)	15 mg/kg/zi
2. DIBEKACINA	3 mg/ kg/zi (12-24h)	-
3. GENTAMICINA	3 mg/kg/zi (8, 12, 24h)	2-4 mg/kg/zi
4. NETILMICINA	4-7 mg/ kg/zi (8, 12, 24h)	6-9 mg/kg/zi
5. SISOMICINA	3 mg/ kg/zi (8, 12, 24h)	3-5 mg/kg/zi
6. TOBRAMICINA	3-5 mg/ kg/zi (8, 12, 24h)	3 mg/kg/zi
7. KANAMICINA	15 mg/kg/zi (12h)	15mg/kg/zi
8. STREPTOMICINA	0,5-1 g/zi (24h)	30-50 mg/kg/zi
9. ISEPAMICINA	15 mg/kg q24h	-

Tabel 1.30. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile aminoglicozidelor*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL AMINOGLICOZIDELOR	INDICAŢII
NETIL.,GENTA.,TOBRA.,SISO.,DIBEKACINA: - *Staphylococcus* - *E.coli* - *Listeria monocytogenes* Inconstant: *Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia* **AMIKACINA***:* - *Staphylococcus* - Bacili aerobi GN: *E.coli, Serratia* Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella Acinetobacter **STREPTOMICINA:** *M. tuberculosis, Brucella* **KANAMICINA**: *M. tuberculosis*	**! ÎN ASOCIERE!** - Infecţii urinare - Endocardita infecţioasă - Infecţii bronho-pulmonare - Infecţii cu Listeria - Infecţii cu germeni multirezistenţi (terapie de primo intenţie) - Bruceloză - Tuberculoză

Aminoglicozidele sunt inactive pe bacteriile strict anaerobe, pe streptococ, treponeme şi pe pneumococ.

Reacţii adverse:

– **nefrotoxicitate** (necroză tubulară şi insuficienţă renală) - reversibilă după întreruperea terapiei şi accelerată de administrarea simultană de

diuretice de ansă.

- **ototoxicitate: hipoacuzie (**datorită toxicităţii cohleare), **vertij, nistagmus** (datorită leziunilor vestibulare);
- **blocaj neuromuscular** – rar, dar cu potenţial letal (paralizie respiratorie, stop respirator).

4. Ciclinele

Tabel 1.31. *Dozele de cicline*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL (>8 ani)
Prima generaţie:		
TETRACICLINA	1-2g/zi (6h), po	25-50 mg/kg/zi
OXITETRACICLINA	1-2g/zi (12h),iv	10-20 mg/kg/zi
ROLITETRACICLINA	300mg/zi,im	
A 2-a Generaţie:		
LIMECICLINA	10-30 mg/kg/zi (12h)	10-15 mg/kg/zi
METACICLINA	10-30 mg/kg/zi (12h)	
A 3- a generaţie:		
DOXICICLINA	200 mg (1 zi), apoi 100 mg	2-4 mg/kg/zi
MINOCICLINA	200 mg (1 zi), apoi 100 mg	2-4 mg/kg/zi

Ciclinele prezintă o excelentă penetrare intracelulară şi intrabacteriană.
Reacţii adverse:

- greţuri, vărsături, diaree,
- hepatotoxicitate,
- hipertensiune intracraniană benignă,
- depuneri în dinţi, agenezia smalţului,
- dismicrobism şi enterită, stafilococică,
- fototoxicitate,
- trombocitopenie / anemie hemolitică (mai rară în cazul roli / doxi / minociclinei),
- la minociclină: simptome vestibulare (vertij, ataxie, greţuri, vărsături). Tetraciclina este interzisă la copii (<8 – 12 ani) şi în cursul sarcinii.

Tabel 1.32. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile ciclinelor*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL CICLINELOR	INDICAŢII
N. gonorrhoeae,	
Yersinia	
Brucella	Bruceloză
Pasteurella	Infecţii bronho-pulmonare cu
Legionella pneumophila	*Mycoplasma pneumoniae,*
Vibrio cholerae	*Chlamydia*

Tabelul 1.32 (continuare)

Erlichia canis	Holeră
Mycoplasma pneumoniae	Infecţii genitale cu *Chlamydia*
Rickettsiae, Chlamydia	Profilaxia şi tratamentul malariei
Treponema	Boala Lyme
Borrelia	Boala zgârieturii de pisică
Nocardia	
Leptospira	
Propionibacterium acnes	

5. Macrolide

Mecanism de acţiune

Macrolidele inhibă sinteza proteinelor prin fixare pe subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni.

Tabel 1. 33. *Dozele de macrolide*

ANTIBIOTIC	DOZE-ADULT	DOZE-COPIL
14 atomi C:		
ERITROMCINA	2-3 g/zi po, iv	25-50 mg/kg/zi
CLARITROMCINA	0,5-2 g/zi, po	300-600 mg/zi
DIRITROMICINA	0,5 mg/zi, po	-
ROXITROMCINA	300 mg/zi	5-8 mg/k/zi
15 atomi C		
Azalide:		
AZITROMICINA	500 mg/zi, po	10 mg/kg/zi
16 atomi C:		
SPIRAMICINA	2-3 g/zi; 4,5-9 mil.UI/d	50000 UI/k/zi
JOSAMICINA	1-2 g/zi	30-50 mg/k/zi
SINERGISTINE*:*		
PRISTINAMICINA	3 g/zi, po	50-100 mg/kg
VIRGINIAMICINA	3g	50-100 mg/kg

Reacţii adverse:

- Anorexie, greţuri, vărsături (mai rar cu azithromicina/claritromicina)
- hepatită colestatică (1/1000 administrări)
- alungirea QT/tahicardie ventriculară .

Tabel 1.34. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile macrolidelo**r***

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL MACROLIDELOR	INDICAŢII
Streptococcus A,C,G *Staphylococcus* oxa-S *Moraxella catarrhalis*	• Bronşită • Pneumonie atipică

Tabel 1.34 (continuare)

H. influenzae *Bordetella pertussis* *Corynebacterium diphteriae* *Erysipelotrix* *Campylobacter* *Treponema* *Legionella* *Mycoplasma* *Chlamydia* *Rickettsia* cocci GN *Bartonella* *Vibrio sp.* *Toxoplasma gondii* (spiramicina, roxitromicina, claritromicina) *Mycobacterii atipice, Helicobacter pylori (*claritromicina) **SINERGISTINE**: • *Staphylococcus* oxa-R • *Pneumococ* • *anaerobi GP*	Pneumonia cu *Legionella* • Infecţii ale pielii • Infecţii digestive (*Campylobacter, Criptosporidium*), • Infecţii genitale, • Toxoplasmoză (în sarcină) • Angiomatoza bacilară • Pelioza hepatică • Infecţii în stomatologie

GP=Gram-pozitiv; GN=Gam-negativ

6. Glicopeptide

Tabel 1.35. *Dozele de glicopeptide*

ANTIBIOTIC	ADULT	COPIL
VANCOMCINA	1,5-2 g/zi iv (12h)	0-30 zile (vârstă): 15 mg/kg/zi > 30 zile:10 mg/kg/zi 3 mg/kg/zi
TEICOPLANIN	200 - 400 mg/zi (doză de încărcare = 12mg/kg la 12hx3)	
ORITAVANCIN	200 mg/zi	
DALBAVANCIN	In studiu	

Spectrul antibacterian

- *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA)
- *Streptococcus pneumoniae* penicilino-rezistent (PRP)
- *Enterococcus*
- *Clostridium difficile*

Reacţii adverse:

- Dureri locale, endoflebită
- Eliberare brutală de histamină - risc de şoc anafilactic şi deces*;*
- *"red man syndrome" (*rash generalizat).

7. Fenicoli

Cloramfenicol

Mecanism de acţiune

Cloramfenicolul inhibă sinteza proteică la nivel bacterian. Este bacteriostatic pentru majoritatea agenţilor bacterieni listaţi în tabelul 1.36, dar este bactericid pentru cei implicaţi în meningite: *N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae.*

Doze:

- *>28 zile: 12,5-25 mg/kg/zi la 6h;*
- *copii mari şi adulţi: 50 mg/kg/zi (la 6 ore interval);*
- *copii mari şi adulţi cu meningită: 100mg/kg/zi (la 6 ore interval).*

Tabel 1. 36. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile cloramfenicolului*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN	INDICAŢII
Coci GP: *S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae* *Peptococcus/Peptostreptococcus* **Coci GN şi cocobacili:** *N. gonorrhoeae* *Pasteurella multocida* *H. influenzae, Brucella spp* *Bordetella pertussis* **Bacili GP**: *Corynebacterium diphteriae* *Listeria monocytogenes* *Clostridium spp* *Propionibacterium acnes* *Actinomyces israelii* *Actinobacillus actinomycetemcomitans* **Bacili GN**: *E. coli,S.typhi,Proteus mirabilis(alte enterobacteriaceae au sensibilitate variabilă)* **Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsii**	• abces cerebral • empiem subdural • meningită • febră tifoidă • infecţii determinate de rickettsii, Chlamydii, Mycoplasme

Reacţii adverse

- sindromul cenuşiu (la nou născuţi şi prematuri): vărsături, letargie, cianoză, hipotensiune, respiraţie neregulată - datorită acumulării de drog nemetabolizat;
- toxicitate hematologică: inhibiţie medulară reversibilă, toxicitate medulară idiosincrazică (frecvent fatală) (după 3 săptămâni – reacţii alergice);
- reacţii de hipersensibilizare: reacţii dermatologice;
- reacţie Herxheimer.

8. Quinupristin / Dalfopristin

Quinupristin şi dalfopristin sunt derivaţi din streptograminele pristinamicin I A şi II B şi aparţin familiei de antibiotice macrolide-lincosamide-streptogramine.

Aceste antibiotice inhibă sinteza proteică bacteriană prin fixarea ireversibilă de diferite situsuri ale unităţii ribosomale 50 S.

Doză: 7,5 mg/kg/zi i.v. (la 8h).

Tabel 1.37. *Activitatea antibacteriană şi indicaţiile quinupristin/dalfopristin*

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL QUINUPRISTIN ŞI DALFOPRISTIN	INDICAŢII
E. faecium *S. aureus* (inclusiv MRSA) *S. pneumoniae* (inclusiv PRP) *Lactobacillus* spp, *Leukonostoc* spp *Bacteroides* spp *Moraxella* *L. monocytogenes* *Prevotella* *My. pneumoniae*	Infecţii ale pielii Pneumonia nosocomială Infecţii urinare Infecţii osteo-articulare Endocardite Infecţii de cateter

Reacţii adverse: dureri locale, inflamaţie, flebită, reacţii gastrointestinale.

9. Fosfomicina

Fosfomicina este activă pe *Staphylococcus* (inclusiv pe *Staphylococcus* meticilino-rezistent), bacili gram negativ.

Doze: - 8-12 g/zi iv (adulţi)

- 100-200 mg/kg/zi (copii).

Reacţii adverse: diaree, flebită chimică, hiperNa şi hypoK-emia hiper-osmolaritate (atenţie în insuficienţa cardiacă/renală).

10. Quinolonele

Există 3 grupe de quinolone prezentate în tabelul 1.38:

Tabel 1.38. *Clasificarea şi activitatea antibacteriană a quinolonelor*

CLASIFICARE BIOLOGICĂ A QUINOLONELOR	CLASIFICARE MICROBIOLOGICĂ
Grupa I: Spectru limitat Acid nalidixic Flumequine Acid oxolinique Acid piromedique Acid pipemidique Cinoxacine	Enterobacteriacee

Tabelul 1.38 (continuare)

Grupa II: Spectru larg **(**fluoroquinolone) Pefloxacin: 400mg la 12-24h iv, po Norfloxacin: 400mg la 12h, po Ciprofloxacin: 500-750mg la 12h iv, po Lomefloxacin: 400mg/zi Ofloxacin: 200-400mg la 12h, po Enoxacin	Enterobacteriaceae şi**:** *H. influenzae* *Neisseria spp* Staphylococ coagulazo negativ Patogeni intracelulari **(***Mycoplasma spp)* *P. aeruginosa* *Acinetobacter spp* *Vibrio holerae* *M. tuberculosis, M. leprae*
Grupa III: Spectru extins -florochinolone Moxifloxacina: 400mg la 24h iv, po Levofloxacina: 250-500mg la 24h iv Gemifloxacina: 320mg la 24h po Gatifloxacin: 400-600mg la 24h iv, po Sparfloxacina: 400mg apoi 200mg la 24h Trovafloxacina: 100-200mg la 12h	Spectrul Grupei II + *S. pneumoniae* *Streptococcus spp* +/- Anaerobi

Indicaţii: pneumonii, infecţii genito-urinare, meningite, sepsis, endocardite, etc, în asociere cu betalactamine, aminoglicozide, glicopeptide, etc.

Reacţii adverse:

- toxicitate SNC: variază de la cefalee, insomnie, obnubilare, coşmaruri, agitaţie, la convulsii şi psihoze toxice;
- reacţii cutanate şi hipersensibilizare: fotosensibilitate (de evitat expunerea la soare), rash, prurit;
- reacţii gastrointestinale: greţuri, vărsături, dureri abdominale, anorexie;
- toxicitate hepatică; toxicitate medulară;
- reacţii cardiovasculare: hipertensiune, flebită;
- artropatie, tendinită (tendonul lui Achile); cristalurie (Ciprofloxacina).
- prudenţă la copii.

11. Ketolide

Telitromicina – nu se mai foloseste în prezent din cauza toxicităţii.

Activitatea antibacteriană:

- Coci Gram pozitiv, inclusiv *Streptococcus pyogenes*., *S.pneumoniae* rezistenţi la macrolide, *S. aureus*,
- patogeni Gram negativ*: H. influenzae, Moraxella catarrhalis*,
- *Legionella pneumophila*,
- *Mycoplasma pneumoniae*,
- *Chlamydia pneumoniae*.

Doza: 800 mg/zi (doză unică/zi).

12. Oxazolidinone

Oxazolidinonele aparţin unei noi familii de agenţi antimicrobieni.

Primul compus introdus în terapie este **linezolid**, antibiotic bacteriostatic.

Activitatea antibacteriană este reprezentată în principal de patogeni bacterieni Gram pozitiv:

- *S. aureus* meticilino - rezistent (MRSA),
- *S. epidermidis*,
- pneumococ penicilino - rezistent (PRP),
- enterococ vanco- rezistent (VRE),
- tulpini de enterococ vanco - intermediare (VISA).

Indicaţii:

- pneumonia comunitară şi nosocomială
- infecţii ale pielii
- alte infecţii cu germeni Gram pozitiv - rezistenţi.

Doze: 600 mg x 2 / zi, sau 25 mg/kg/zi.

Excreţie: hepatică 70% + renală 30%.

Reacţii adverse: Linezolid este în general bine tolerat. Cele mai frecvente reacţii adverse implică tractul gastrointestinal: greţuri, diaree, decolorarea limbii, candidoză orală; rar- trombocitopenie, diaree determinată de *C. difficile.*

13. Metronidazol şi alţi nitroimidazoli

Metronidazolul este un agent bactericid a cărui acţiune constă în: activarea oxireducerii, efect toxic al produşilor intermediari reduşi, eliberarea produşilor finali inactivi.

Doza depinde de infecţie:

- Giardiază: 250 mg x2/zi 5-7 zile, sau 2g/zi 3 zile.
- Infecţii cu anaerobi:
  - i.v.: 15 mg/kg apoi 7,5 mg/kg/zi (administrare la 6h)
  - p.o.: 1-2 g/zi în 2-4 doze .

Activitate antimicrobiană: *Bacteroides fragilis, B. melaninigenicus, Prevotella, Fusobacterium* spp, anaerobi, coci gram-negativ şi gram-positiv, *Cl. perfringens, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis.*

Reacţii adverse:

- Majore: convulsii, encefalopatie, disfuncţie cerebeloasă, neuropatie periferică, colită pseudomembranoasă.
- Minore: tulburări gastrointestinale, rash, urticarie, ginecomastie.

Tinidazolul este eficient în doză unică pentru tratamentul trihomoniazei şi al giardiazei.

Alţi compuşi nitroimidazolici sunt ornidazolul, carnidazolul şi secnidazolul.

14. Sulfonamide şi Trimetoprim

Sulfonamidele sunt antibacteriene bacteriostatice care inhibă creşterea bacteriană prin interferarea cu sinteza acidului folic microbian.

Tabel 1. 39. *Activitatea antibacteriană a sulfonamidelor*

ANTIBIOTIC	ACTIVITATE ANTIMICROBIANĂ
Sulfadiazina Sulfisoxazol Sulfametoxazol Sulfadoxina	Organisme Gram - pozitiv (*S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, Enterococcus fecalis, Corynebacterium diphteriae, Listeria monocytogenes, Bacillus antracis*) Organisme Gram - negativ (*E. coli, Klebsiella, Salmonella, Serratia, Shigella, H. influenzae, N. meningitidis)* Alte: *Chlamydia trachomatis, Nocardia asteroides.*

Reacţii adverse: greţuri, vărsături, diaree, rash, febră, depresie, icter, necroză hepatică, sindrom boala serului-like, necroză tubulară, anemie hemolitică (dacă deficienţe ale glucozei-6-fosfat dehidrogenazei eritrocitare), anemie aplastică, agranulocitoză, sindrom Steven-Johnson, trombociopenie, leucopenie.

Trimetoprim este un inhibitor al dihidrofolat reductazei, disponibil atât ca agent izolat cât şi în combinaţie cu sulfametoxazolul (trimetoprim 80 mg; sulfametoxazol 400 mg).

Indicaţii clinice:

- infecţii ale tractului urinar
- infecţii ale tractului respirator (bronşita acută)
- infecţii ale tractului gastrointestinal (febra tifoidă, diareea cauzată de E. coli enterotoxigen)
- gonoree, bruceloză, infecţii periodontale, nocardioză
- infecţii cu *Pneumocystis*.

15. Lipopeptide

Daptomicina este primul antibiotic aparţinînd unei noi clase de antibiotice, lipopeptidele ciclice.

Mecanism de acţiune: partea lipofilică se inseră în membrana celulară bacteriană şi determină formarea unor canale ce facilitează efluxul ionilor de potasiu ducând în final la depolarizarea membranei celulare cu inhibiţia sintezei macromoleculare şi moartea celulei bacteriene deşi structura celulară rămâne intactă.

Daptomicina este bactericidă şi activă pe majoritatea cocilor Gram-pozitiv, inclusiv pe *S. aureus* meticilino-rezistent, vancomicin-rezistent, enterococi

vancomicin-rezistenţi.

Este indicată în infecţii complicate ale pielii şi ţesuturilor moi (4 mg/kg/24 ore, i.v. doză unică), endocardite (6 mg/kg/24 ore i.v.).

16. Glicilcicline

Tigeciclina este primul antibiotic al clasei, derivat din minociclină.

Este activă pe:

- majoritatea bacililor Gram-negativ (cu excepţia *P. aeruginosa, Proteus spp, Providentia spp*) incluzînd şi tulpinile producătoare de ESBL şi Acinetobacter spp multirezistente;
- Coci Gram-pozitiv multi-drog rezistenţi: MRSA şi enterococ rezistent la glicopeptide;
- Bacterii intracelulare (*Mycoplasma, Chlamydia, Legionella*),
- Anaerobi şi *Bacteroides fragilis*,
- Mycobacterii cu creştere rapidă (*M. abscesus, M. chelonae, M. fortuitum*).

Mecanism de acţiune: atât tetraciclinele cât şi glicilciclinele se leagă de subunitatea ribozomală 30S, în plus, glicilciclinele previn încorporarea aminoacizilor în lanţurile peptidice şi elongarea acestora.

17. **Rifamicine**

Rifampicina are o bună penetrabilitate în aproape toate ţesuturile corpului.

Mecanism de acţiune: rifampicina este bactericidă prin inhibarea ARN-polimerazei ADN dependentă interferînd, astfel, sinteza proteică (previne iniţierea lanţului şi nu elongarea acestuia).

Doze:

- pentru tuberculoză: 10 mg/kgc/zi
- pentru infecţii stafilococice: 20 mg/kgc/zi.

Interacţiuni medicamentoase cu creşterea timpului de înjumătăţire pentru: digoxin, fluconazol, glucocorticoizi, teofilină, propranolol.

Tabel 1.40. *Activitatea antibacteriană a rifamicinelor*

SPECTRU ANTIMICROBIAN AL RIFAMPICINEI	INDICAŢII
S. aureus (inclusiv MRSA) *S. epidermidis* *L. monocytogenes* *Streptococcus pyogenes* *Clostridium difficile* *Peptostreptococcus* *Propionibacterium acnes*	Infecţii stafilococice Infecţii osteo-articulare Infecţii cu Legionella, Brucella etc.

Tabelul 1.40 (continuare)

N. gonorrhoeae *N. meningitidis* *Branhamella catharralis* *M. tuberculosis* *M. kansaii* *C. trahomatis* *C. psittaci* *Coxiella burneti* *Brucella spp.*	**Rifabutin** (ansamicina) este activă pe *Mycobacterium-avium complex (MAC), Mycobacterium fortuitum.*

18. Polipeptide

Polimixine

Polimixina E – (Colistinul) este activă pe BGN (cu excepţia *Proteus* sp). Se recomandă în infecţii cu germeni multirezistenţi: *Pseudomonas aeruginosa* şi *Acinetobacter baumannii*.

Doza p.os (în infecţii digestive cu Salmonella, Shigella): 100 000UI/kg/zi (la 6 ore).

Doza i.m.: 50 000 UI/kg/zi; doza i.v.: 30 000UI/kg/zi

Rezistenţa la antibiotice

"Microorganismele ne copleşesc prin forţa şi numărul lor mare. Acestea evoluează mai repede decât *Homo sapiens*, adaptîndu-se la schimbările mediului lor de viaţă prin mutaţii, printr-o selecţie naturală rapidă sau prin achiziţionarea de plasmide şi transpozomi din vasta bibliotecă genetică mobilă" (Laurrie Garrett).

Din momentul introducerii antibioticelor în practica clinică (anii '40-'50) utilizarea acestora nu a fost constantă. Iniţial au fost folosite doar în tratamentul infecţiilor existente.

Rapid clinicienii şi-au dat seama de beneficiile utilizării în profilaxie a antibioticelor, folosindu-le chiar şi în cazuri în care nu şi-au dovedit eficienţa. Ani şi ani de utilizare neadecvată a antibioticelor a dus la emergenţa unor bacterii rezistente nu doar la un antibiotic, ci la multiple antibiotice.

Ca urmare, suntem confruntaţi, astăzi, cu tulpini sensibile doar la un singur antibiotic, şi nu sunt puţine situaţiile când se moare din cauza unor infecţii bacteriene care nu pot fi tratate. Rezistenţa reprezintă un factor critic în apariţia infecţiilor reemergente.

Principalele cauze ale rezistenţei:

- Utilizarea antibioticelor ca stimulatori ai creşterii la animale: folosirea extensivă a avoparcinei a fost asociată cu creşterea rezistenţei enterococilor la vancomicină; genele Van A au putut fi transferate de la Enterococcus faecalis la S.aureus – fenomen asociat cu rezistenţa de

înalt nivel la vancomicină/teicoplanin.
- Accesul liber la antibiotice,
- Administrarea nejustificată a antibioticelor,
- Absenţa unor ghiduri de utilizare a antibiticelor – specifice fiecărei regiuni,
- Creşterea numărului de proceduri invazive şi a infecţiilor nosocomiale consecutive.

Tabel 1.41. *Principalele probleme de rezistenţă la antibiotice*

ANTIBIOTIC	PROBLEME DE REZISTENŢĂ
PENICILINE	*S. aureus* meti-R, *S. pneumoniae* penicilino-R *H. influenzae* ampicilino-R
INHIBITORI DE BETA-LACTAMAZE	Enterobacterii hiperproducătoare de beta-lactamaze (BL)
CEFALOSPORINE	Enterobacterii şi *P. aeruginosa* hiperproducătoare de BL cromozomale
CARBAPENEME	Carbapanemaze –metaloenzime-care hidrolizează toate beta-lactaminele cu excepţia aztreonam
AMINOGLICOZIDE	Microorganisme ce produc enzime - acetil transferaza (AAC), nucleotidil transferază (ANT), fosfotransferază (APH): *Klebsiella, Enterobacter, E. coli* Rezistenţa *Pseudomonas* prin modificarea permeabilităţii
FLUOROQUINOLONE	*E. coli*, *S. aureus* rezistente la quinolone

Tabel 1.42 *Rezistenţa la antibiotice: probleme emergente*

MICROORGANISME	PROBLEME DE REZISTENŢĂ
Bacterii Gram-pozitiv • *S. pneumoniae* • *Str. beta-hemolitic* • *Enterococcus spp.* • *S. aureus* Bacterii Gram-negativ • *Enterobacteriaceae* • *P. aeruginosa* • *Acinetobacter baumanii* • *Stenotrophomonas maltophilia* • *Bacteroides fragilis*	• *Rezistenţa la C3G* • *Rezistenţa joasă la macrolide* 2Rezistenţa la eritromicină 3Rezistenţa la vancomicină-teicoplanin Hetero-rezistenţă la vancomicină (VISA) Noi ESBL (OXA şi derivate cromozomal) BL rezistente la inhibitori • *Carbapenemaze mediate plasmidic* • *Mecanisme de multirezistenţă prin eflux* Noi enzime de hidroliză a AB beta-lactam Diseminarea rezistenţei la multiple antibiotice Enzime de hidroliză a noilor carbapeneme

BL=beta-lactamaze

Tabel 1.43. *Antibiotice afectate de ESBL*

Cefalosporine (cefepime*)
Monobactami
Cefamicine (subgrup al cefalosporinelor)
Carboxipeniciline
Ureidopeniciline
Carbapeneme†

* relativ mai stabile. † rezistenţă mai rar raportată

Farmacocinetica şi farmacodinamia antibioticelor

Agenţii antimicrobieni se pot clasifica în funcţie de parametrii farmacocinetici şi de farmacodinamie (PK-PD) care să fie predictori pentru eficienţă.

Cei mai importanţi parametri PK-PD sunt:

- durata de timp pe parcursul căreia concentraţia de antibiotic rămîne mai mare decât CMI (T>CMI),
- raportul dintre concentraţia maximă a antibioticului şi CMI (Cmax:CMI),
- raportul dintre aria de sub curba timp-concentraţie la 24 ore şi CMI (AUC0-24:CMI).

Parametrul PK-PD care evaluează cel mai bine eficienţa este dependent de tipul de acţiune (activitatea bactericidă) şi de prezenţa şi durata unor efecte persistente.

Activitatea bactericidă a antibioticelor este fie dependentă de timp fie dependentă de concentraţie. *Acţiunea bactericidă dependentă de timp* se referă la durata de timp necesară pentru omorîrea unui microorganism expus la agentul antimicrobian şi este caracteristică următoarelor antibiotice:

- beta-lactam (peniciline, cefalosporine, monobactami şi carbapeneme)
- macrolide
- clindamicina.

Efectul postantibiotic este intervalul de timp din momentul expunerii microorganismului la un antibiotic până când supravieţuitorii încep să se multiplice în mod semnificativ (persistenţa acţiunii antimicrobiene după îndepărtarea antibioticului). La această categorie de antibiotice efectul postantibiotic este minim. Parametrul PK-PD care se corelează cel mai bine cu eficienţa clinică şi bacteriologică a acestor antibiotice este **durata de timp** pe parcursul căreia concentraţia serică depăşeşte CMI a patogenului. Această durată de timp depinde de agentul patogen, de locul infecţiei şi de antibiotic, dar este, în general, **40-50%** din intervalul dintre doze.

Tabel 1. 44. *Pattern-ul activităţii bactericide in vitro şi parametrii PK-PD care se corelează cu eficienţa*

AGENT ANTIMICROBIAN	TIPUL DE ACTIVITATE BACTERICIDĂ	PARAMETRII PK-PD
Aminoglicozide	Dependent ă de concentraţie	AUC:CMI, Cmax:CMI
Beta-lactamine		
-Peniciline	Dependentă de timp	T>CMI
-Cefalosporine	Dependentă de timp	T>CMI
-Carbapeneme	Dependentă de timp	T>CMI
-Monobactami	Dependentă de timp	T>CMI
Clindamicina	Dependentă de timp	AUC:CMI
Glicopeptide/lipopeptide		
-Daptomicina	Dependentă de concentraţie Dependentă de concentraţie	AUC:CMI, Cmax:CMI
-Oritavancin	Dependentă de timp	T>CMI, Cmax:CMI
-Vancomicina		AUC:CMI
Macrolide		
- Azitromicina	Dependentă de timp	AUC:CMI
- Claritromicina	Dependentă de timp	AUC:CMI
- Telitromicina	Dependentă de concentraţie	AUC:CMI
Metronidazol	Dependent de concentraţie	AUC:CMI, Cmax:CMI
Oxazolidinone		
-linezolid	Dependentă de timp	AUC:CMI
Quinolone	Dependentă de concentraţie	AUC:CMI, Cmax:CMI
Tetraciclina		
-Doxiciclina	Dependentă de timp	AUC:CMI
-Tigeciclina	Dependentă de timp	AUC:CMI,

Acţiunea bactericidă dependentă de concentraţie

În cazul acestor tipuri de antibiotice se urmăreşte maximizarea concentraţiei cu atingerea unor nivele cât mai mari ale agentului antimicrobian la locul infecţiei. Efectul postantibiotic este frecvent prelungit, chiar dacă concentraţia este <CMI.

Bactericidia dependentă de concentraţie este caracteristică următoarelor antibiotice:

- aminoglicozide
- quinolone
- azalide (azithromicina)
- ketolide
- vancomicină.

Parametrii farmacodinamici majori care se corelează cu eficienţa clinică şi bacteriologică sunt AUC:CMI şi Cmax:CMI. Valorile acestor parametri trebuie să fie AUC:CMI > 25-30 la pacienţii imunocompetenţi şi >/=100-125 la cei imunocompromişi şi Cmax:CMI >/=10-12.

Monitorizarea răspunsului la terapia antimicrobiană:

- determinarea concentraţiei serice a antibioticului (aminoglicozide);
- determinarea nivelului de bactericidie al serului (pentru monitorizarea terapiei endocarditei, osteomielitei, artritei, sepsisului). Un nivel de bactericidie al serului de cel puţin 1:8 se poate corela cu o evoluţie favorabilă.

1.4.3. Terapia antivirală

În tabelul 1.45 sunt redate principalele antivirale (cu excepţia antiretroviralelor care sunt expuse în capitolul Infecţia cu HIV/boala SIDA şi a antiviralelor utilizate în hepatite – care sunt detaliate în capitolul corespunzător), mecanismele se acţiune, indicaţiile şi efectele adverse.

Tabel 1.45 *Caracteristicile antiviralelor*

PRODUS ANTIVIRAL	**MECANISM DE ACŢIUNE**	**VIRUS AFECTAT**	**DOZE**
ACYCLOVIR	Acycl. trifosfat inhibă ADN polimeraza virală	H. simplex, varicella -zoster, cytomegalo-virus (CMV)	10 mg/ kg/zi, po/iv.
!EFECTE ADVERSE: nefropatie reversibilă, tulburări GI, flebită, cefalee, encefalopatie.			
VALACYCLOVIR	La fel ca Acyclovir	La fel ca Acyclovir	
! E.A.: La fel ca Acyclovir + microangiopatia trombotică.			
GANCICLOVIR	Ganciclovir trifosfat inhibă ADN polimeraza virală.	CMV, posibil: HS, VZ, HHV8	5 mg/kg/zi
! E.A.: supresia măduvei osoase (granulocitopenie) – frecvent, insuficienţă renală, febră, cefalee, encefalopatie, flebită, rash.			
PENCICLOVIR	Pencicl.trifosfat inhibă ADN polimeraza virală.		
Topic, fără absorbţie sistemică importantă! **! E.A.:** fără.			
FAMCICLOVIR	La fel ca Penciclovir	Herpes simplex, varicella-zoster	
! E.A.: cefalee, greţuri, diaree, interacţiuni cu medicamente ce inhibă sau necesită oxidare hepatică – rar.			
FOSCARNET	inhibă ADN polimeraza virală, revers transcriptaza.	CMV, HSV rezistent la acyclovir, VZV	60mg/kg/zi la 8h
! E.A.: Insuficienţă renală, dezechilibre electrolitice (hipocalcemie-frecvent), greţuri, vărsături – frecvent, anemie, ulcere genitale, convulsii – rar.			
RIBAVIRINA	Interferează cu ARN mesager viral	Febra Lassa, hantavirus, hepatita C (cronică)	0.5/0.6 g x2 /zi, po
! E.A.: Anemie – frecvent, iritaţii ale ochilor, pielii, CRS (bronhospasm – frecvent)			

Tabelul 1.45 (continuare)

LAMIVUDINA	inhibă ADN viral şi revers transcriptaza	VHB (Hepatita cronică), HIV - 1	100 mg/zi, po
! E.A.: Acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză – rar.			
AMANTADINA	Blochează o proteină a canalului ionic, alterînd pH-ul intracelular	Virusul gripal A	100mg/zi, 2.2mg/k/zi
! E.A.: greţuri şi anorexie – frecvent, disfuncţie SNC – rar, deces prin hiperdoză – rar.			
RIMANTADINA	La fel ca amantadina	La fel ca amantadina	200mg/zi, 5mg/kg/zi
! E.A.: greţuri şi anorexie – frecvent, disfuncţie SNC – mai rar decât amantadina			
INTERFERON ALFA/ Peginterferon	Interferă cu sinteza proteinelor virale.	Hepatita B şi C (posibil D), HHV8, Papillomavirus	Vezi cap. "Hepatite"
! E.A.: simptome influenza-like, tulburări GI, depresie, supresia măduvei osoase- frecvent, fenomene autoimune- rar.			

E.A.= efecte adverse

1.4.4. Terapia antifungică

Tabel 1.46. *Clasificarea antifungicelor*

CLASIFICARE	REPREZENTANŢI ANTIFUNGICI
Inhibitori ai mitozei fungilor	Griseofulvina
Poliene	Nistatin, amfotericina B
Substitute de pirimidină	Flucitozina
Azoli	
- Imidazoli	- Miconazol, clotrimazol, ketoconazol
- Triazoli	- Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
Alilamine	Naftifina, terbinafina
Tiocarbamaţi	Tolnaftat
Inhibitori de beta -1,3 glucan sintetază	Caspofungin
Inhibitori ai sintezei chitinei	Nikomicina
Dimetil morfoline	Amorolfina

Mecanismul de acţiune al azolilor antifungici

Inhibă C14-alfa-demetilaza fungică 3A-dependentă de citocromul P450, având ca rezultat:

- Scăderea ergosterolului
- Acumularea de steroli toxici
- Deteriorarea membranei citoplasmatice (Excepţie: Voriconazolul - CYP2C19 este principalul citocrom implicat în metabolismul voriconazolului).

Mecanismul de acţiune al Amphotericinei B

Se cuplează de ergosterolul din membrana celulară fungică conducând la:
- Creşterea permeabilităţii membranei celulare
- Golirea de conţinutul citoplasmatic
- Moartea fungilor.

Inhibitorii sintezei de glucan se clasifică în 3 familii:

- Echinocandinele/pneumocandinele:
  - Caspofunginul
  - Anidulafunginul
  - Micafunginul
- Papulacandinele
- Terpenoizii acidici.

β (1,3)-D-glucan este parte integrală a peretelui celulei fungice.
Este specific fungilor si nu se găseşte în celulele mamiferelor.

Este component important al peretelui celulei la numeroase specii de fungi:
- la speciile de Candida
- la speciile de Aspergillus (hife mai ales □-1,3)
- *Pneumocystis jiroveci* (forma de chist)
- *C. neoformans*.

Echinocandinele au activitate:
- puternică pe speciile de Candida, Aspergillus, *Saccharomyces cerevisiae*;
- intermediară pe *Histoplasma capsulatum, Coccidiodes imitis, Blastomyces dermatitidis, Sporothrix schencki, Epidermophyton*;
- slabă pe *Cryptococcus neoformans*,speciile de *Fusarium, Trichosporon Pseudallescheria boydii*.

Reacţii adverse:
- *Amfotericina B*: tromboflebită, nefrotoxicitate, efecte hematologice (anemia, leucopenia)
- *Flucitozina*: rash, diaree, disfuncţie hepatică, şi, în prezenţa azotemiei au fost semnalate leucopenia, trombocitopenia şi enterocolita.
- *Ketoconazol*: anorexie, greţuri, vărsături, hepatită.
- *Itraconazol*: greţuri, disconfort abdominal, hipokalemia, edeme.
- *Fluconazol*: rar-cefalee, alopecie, anorexie.

Tabel 1. 47. *Indicaţii şi doze ale agenţilor antifungici sistemici*

ANTIFUNGIC	DOZE	INDICAŢII
Poliene		
-Amfotericina B	1mg/kg (T=2-2,5g)	⅄ Micoze profunde: *Candida spp, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Histoplasma, Blastomyces*
Flucitozina	150 mg/kg/zi (în 4 doze	⅄ Criptococoze, candidoză (renală, SNC, oculară), cromomicoză
Imidazoli		
-Ketoconazol	400 mg/d (>400mg/zi în infecţii severe)	⅄ Candidoza cutanată cronică, coccidioidomicoza, histoplasmoza, blastomicoza
-Itraconazol	200 mg/zi x 2 200mgx3/zi primele 3 zile	⅄ Candidoza vaginală ⅄ Micoze profunde
-Fluconazol	100 mg/ zi 100-400 mg 400 mg/ zi -2 luni (după terapia iniţială cu Amf B+flucitozină	• Candidoza orofaringiană • Candidoza esofagiană • Meningita criptococozică
-Voriconazol	doza încărcare: 6mg/kg la 12 ore 1 zi (po 400mg la 12 ore) apoi 4mg/kg iv (po 200mg) la 12 ore	• aspergiloză, infecţii cu *Candida krusei, Fusarium sp.*
-Posaconazol	400mg x 2/zi	• *Aspergillus sp (*şi rezistent la AmfB), Candida, *Fusarium sp*
-Caspofungin	70mg o doză apoi 50mg iv la 24 orex2-4 săptămâni	• Candidoză, aspergiloză, infecţii cu *Saccharomyces cerevisiae*
Terbinafina	250 mg/zi	• Candidoza

Capitolul II
BOLI ERUPTIVE

II.1. RUJEOLA

Rujeola este o boală infecţioasă acută, foarte contagioasă, determinată de virusul rujeolic, caracterizată prin febră, catar oculo-nazal, modificări buco-faringiene şi exantem maculo-papulos generalizat şi enantem caracteristic – semnul Koplik. Este o boală eruptivă deosebit de severă, constituind o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate la sugari şi copii nevaccinaţi, însoţită de numeroase complicaţii.

Etiologie

Boala este produsă de virusul rujeolic ce face parte din familia Paramyxoviridae, genul *Morbillivirus*. Este un virus ARN, sferic, iar în structura sa există 6 proteine principale care reglează funcţia virusului; are un singur tip antigenic. S-a dovedit ca în cazul în care din structura virusului rujeolic lipseşte o proteină principală, polipeptidul M, virusul devine defectiv, declanşând, în timp, panencefalita sclerozantă subacută (PESS).

Se suspicionează implicarea virusului rujeolic în declanşarea sclerozei multiple şi a lupusului eritematos sistemic. Este inactivat rapid de căldură, lumină, UV, pH acid, dezinfectante obişnuite, având rezistenţă scăzută în mediul extern.

Epidemiologie

După introducerea vaccinării, rujeola evoluează sporadic-endemic, cu un număr mai mare de cazuri în urban faţă de rural, grupa de vârstă cea mai afectată fiind 0-1 an, urmată de 1-14 ani.

Sursa de infecţie - exclusiv omul bolnav cu diverse forme de boală. Nu există purtători sănătoşi.

Calea de transmitere - prin contact direct (prin picături de secreţie nazo-faringiană eliminate prin tuse sau strănut) sau indirect, printr-o terţă persoană (contagiozitate de scurtă durată) sau prin curenţi de aer.

Contagiozitatea bolnavului - ultimele două zile de incubaţie şi până în ziua a 5-a de la apariţia erupţiilor cutanate (în cazul pneumoniei - până în ziua a 10-a).

Receptivitatea - generală; copiii în vârstă până la 4-6 luni posedă anticorpi materni (transmisi transplacentar şi prin lapte); indicele de contagiozitate - 100%.

Sezonalitatea - lunile reci ale anului (februarie-mai).

Patogenie

La poarta de intrare, mucoasa nazo-faringiană sau conjunctivală, virusul

pătrunde în ţesutul limfoid, unde se multiplică (perioada de incubaţie), după care disemineză, realizând viremia primară, corespunzătoare primelor manifestări clinice de boală.

Secundar viremiei primare, în zilele 5-7 după inoculare, virusul se localizează în ţesutul reticuloendotelial al diferitelor organe (splină, ficat, ganglioni limfatici, măduva) unde se multiplică şi disemineză - viremia secundară, ajungând în toate tesuturile şi organele ce au receptori faţă de virus (virusul are tropism pentru mucoasa respiratorie şi digestivă, tegument, ţesut nervos).

Prezenţa erupţiei este urmarea acţiunii virusului asupra endoteliului capilarelor tegumentare; urmare a leziunilor endoteliale,se produce creşterea permeabilităţii vasculare şi extravazare de elemente figurate,expresia clinică fiind apariţia elementelor cutanate caracteristice bolii, respectiv macule.În apariţia erupţiei se discută şi existenţa unui mecanism alergic (conflict între antigenul rujeolic şi anticorpii antirujeolici, cu eliberare de substanţe de tip histaminic).

Apariţia leziunilor interstiţiale se datoreşte fixării şi multiplicării virusului la nivelul plamânului. La nivelul mucoasei digestive, virusul determină producerea unui enantem, exteriorizat clinic prin apariţia fenomenelor de limfadenită mezenterică. La nivelul SNC-ului, virusul poate determina declanşarea fenomenelor clinice de encefalită în perioada de stare (prin acţiunea directă a virusului asupra neuronilor, cu apariţia de infiltrat inflamator). Apariţia encefalitelor postinfecţioase, este consecinţa unor mecanisme imunologice (fenomene de demielinizare instalate datorită apariţiei anticorpilor faţă de proteina de bază a mielinei din SNC).

Declanşarea PESS-ului este urmarea pierderii polipeptidului M din structura virusului rujeolic, care devine astfel defectiv; în aceasta situaţie, nu mai poate fi eliminat prin fenomenele de imunitate umorală şi rămâne cantonat la nivelul SNC-ului; ulterior, în timp, virusul începe să se multiplice fiind responsabil de declanşarea PESS-ului.

Important în patogenia rujeolei este şi prezenţa unei anergii severe (exprimată hematologic prin limfopenie), urmare a scăderii masive a limfocitelor Tc, datorită căreia pot surveni suprainfecţii bacteriene sau reactivarea proceselor TBC.

Manifestări clinice

Perioada de incubaţie este de 8-14 zile.

Perioada preruptivă: este de 3-4 zile şi se caracterizează printr-un debut brusc cu:

- ***febra***, precedată de frisoane, ajunge la 39°C şi peste; poate diminua la sfârşitul perioadei prodromale şi creşte din nou în perioada eruptivă (tendinţă bifazică);
- ***modificări catarale*** manifestate prin catar conjunctival, al tractului respirator şi al mucoasei digestive –element caracteristic pentru debutul rujeolei:congestia conjunctivală şi edemul pleoapelor cu lăcrimare intensă, rinorea abundentă, apoasă sau muco-purulentă, dau copilului un

aspect caracteristic cu "facies de copil plâns";

- catarul respirator poate afecta laringele ducând la laringită cu tuse, disfonie, uneori foarte intensă, realizând ,,crupul rujeolic'', interesarea traheei şi bronşiilor duc la traheobronşită cu tuse productivă şi raluri ronflante şi sibilante stetacustic;
- inflamaţia cataralã a mucoasei digestive poate duce la apariţia vărsăturilor, epigastralgiilor, scaunelor diareice muco-apoase sau muco-sangvinolente.

- ***modificările buco-faringiene*** sunt de asemenea caracteristice:
  - enantem congestiv difuz al vălului, amigdalelor şi faringelui, cu puncte hemoragice de 3-5 mm şi contur neregulat – ***enantem "stropit"***;
  - limba este saburală cu depozit albicios şi marginile roşii.
- ***semnul Koplik***, patognomonic pentru rujeolă:
  - apare în ultimele 24-48h ale perioadei preruptive şi dispare treptat în primele 2-3 zile din perioada eruptivă;
  - exprimat prin micropapule de 1-2 mm, albicioase sau albastru deschis cu aspect de ,,grăunţe de griş'', pe un fond eritematos, izolate sau grupate; localizate pe mucoasa jugală, gingivală în apropierea ultimilor molari sau în şantul jugo-maxilar; sunt aderente la mucoasă;
- ***tulburări nervoase:*** iritabilitate, cefalee, convulsii tonico-clonice (la sugar şi copilul mic).

*Perioada eruptivă:*durează 4-6zile; se anunţă de obicei printr-o nouă ascensiune febrilă (39-40°C), cu alterarea stării generale; persistă fenomenele catarale şi chiar se accentuează.

Exantemul: are de obicei o apariţie nocturnă elementele eruptive - maculo-papuloase – apar iniţial retroauricular, la liziera părului; se extind apoi pe părţile laterale ale gâtului, pe frunte, obraji, aripile nasului şi gât; în ziua a doua apare pe torace şi la rădăcina membrelor pentru ca în ziua a treia să se generalizeze; erupţia este etapizată (generalizarea durează în medie 3 zile), centrifugă şi descendentă, uneori pruriginoasă;când apare pe extremităţi începe să pălească pe faţă –erupţia dispărând în ordinea în care a apărut elementele eruptive fiind floride 2-3 zile; rămâne în urma ei o pigmentaţie arămie care durează încă 3-4 zile.

Exantemul este alcătuit din maculo-papule congestive care dispar la digitopresiune, de culoare roz, cu dimensiuni variabile - 2-4 mm până la 1-3 cm diametru şi cu contur neregulat sau dantelat, uşor reliefate, izolate sau confluente în placarde, lăsând porţiuni de tegument sănătos. Aspectul general este de tegument pătat sau stropit, cu senzaţie de catifelat la palpare.

Limba, care în stadiul prodromal era saburală, în perioada eruptivă se descuamează şi devine roşie, uneori asemănătoare cu limba zmeurie.

Se poate constata o adenopatie cervicală sau generalizată.

Perioada de convalescenţă (posteruptivă) este scurtă (3-6 zile) cu scăderea

febrei, dispariţia fenomenelor toxice generale.

Erupţia e înlocuită de pigmentaţia arămie, poate să apară o descuamaţie fină, furfuracee pe faţă, trunchi, NU pe palme, plante.

În urma bolii rezistenţa imunologică e scăzută, existând o predispoziţie la infecţii bacteriene (streptococice, pneumococice, chiar tuberculoase).

Forme clinice

Rujeola modificată apare după administrare de gamaglobuline în perioada de incubaţie sau la 3-5 luni de la naştere, la sugarii care sunt parţial imunizaţi prin anticorpii materni; are aspect atipic, frust, simptomele catarale pot lipsi, iar erupţia constă dintr-un număr redus de pete risipite pe corp.

Rujeola atipică survine la copiii cu administrare prealabilă de vaccin rujeolic:

- perioada de incubaţie este de 10-14 zile;
- perioada prodromală cu febră ce debutează brusc, cefalee şi o durată de 1-3 zile;
- de obicei semnul Koplik lipseşte;
- exantemul poate fi diferit- urticarian, peteşial, vezicular ce debutează periferic şi progresează cranial;
- evoluţie severă cu sindrom de depresie respiratorie acută (SDRA), febră înaltă, edeme;
- nivelul anticorpilor este foarte crescut, însă virusul nu poate fi izolat.

Rujeola şi sarcina**:** rujeola aparută în primele 3 luni de sarcină poate provoca malformaţii congenitale la făt; riscul de malformaţii se apreciază la 50% pentru rujeola aparată în prima lună de sarcină, scazând apoi în lunile următoare. Moartea fetală şi naşterile premature rămân pe primul plan în lunile următoare.

Rujeola la imunodeprimaţi**:** evoluţia este severă cu frecvente complicaţii si mortalitate mare (pana la 50%); la aceştia viremia este persistentă,virusul rujeolic putând fi izolat până la a-13-a zi; în limfocite se găsesc cantităţi mari de antigen viral, iar anticorpii hemaglutinaţi şi neutralizanţi sunt în titru foarte coborât în sânge.

Rujeola hemoragică cu trombocitopenie, erupţie hemoragică, gingivoragii, epistaxis, metroragii; evoluează grav, adesea mortal.

Rujeola hipertoxică apare la copii mici sub 2 ani: se manifestă cu febră mare, dispnee accentuată, cianoză, insuficienţă circulatorie, din cauza unui catar bronşic intens – bronşiolita capilară sau "rujeola sufocantă".

Tuberculoza este agravată de rujeolă, secundar depresiei imunitare mediate celular produse de virus. Testul la tuberculină este negativ timp de o lună după rujeolă sau vaccinarea antirujeolică.

Complicaţii

Complicaţiile se datoresc:

- fie virusului rujeolic, acestea fiind: crup rujeolic, bronşiolita capilară, meningoencefalita (în perioada de stare), PESS;
- fie suprainfecţiei bacteriene, apărând: pneumonii, bronhopneumonii,

conjunctivite purulente,stomatite, angine, otite supurate, sinusite, reactivarea proceselor TBC.Germenii frecvent implicaţi sunt: *Staphylococcus aureus, H.influenzae, Streptoccocus pyogenes*.

Complicaţiile neurologice survin fie în cursul bolii acute, fie în luni sau ani de zile de la episodul acut. Acestea sunt reprezentate de:

a. Encefalomielita postinfecţioasă (EPI). Are ca mecanism patogenetic hipersensibilizarea ţesutului cerebral la virusul rujeolic, iar aceasta poate fi îndreptată atât împotriva antigenului viral, cât şi a antigenului cerebral al gazdei. Leziunile anatomo-patologice cuprind demielinizarea, glioza, şi infiltrarea macrofagelor în apropierea pereţilor vasculari.

- debutul se realizează în ziua a patra sau a şaptea de la erupţie, când exantemul cutanat şi febra din cursul infecţiei încep să diminue; mult mai rar fenomenele de meningism apar înaintea manifestărilor clinice ale rujeolei;
- manifestările clinice debutează în general cu febra care evoluează ciclic, apoi se instalează cefaleea, meningismul şi fatigabilitatea, putându-se ajunge, în cazurile netratate, la comă;
- semnele clinice cuprind semne de atingere cerebrală difuză, semne cerebeloase,semne de leziuni nervoase în focare multiple sau de leziuni difuze şi sindroame medulare;
- semnele de atingere cerebrală difuză sunt reprezentate de fenomenele de meningism;
- starea de conştienţă a bolnavului se agravează treptat, în decurs de câteva zile şi poate merge până la intrarea în starea de comă; semnele meningeene şi convulsiile pot să apară chiar în cursul primelor ore de la debutul clinic al encefalomielitei;
- manifestările motorii includ hemipareza sau tetrapareza şi răspunsul extensor plantar;iniţial reflexele osteotendinoase sunt abolite sau diminuate, dar mai târziu ele devin exagerate; se întâlnesc grade variate de pierdere a sensibilităţii şi uneori semne de afectare a trunchiului cerebral;
- semnele de leziuni difuze se completează cu apariţia semnului Babinski uni sau bilateral, cu retenţie de urină, paraplegii, hemiplegii sau monoplegii;
- starea de comă se poate prelungi până la 1-2 săptămâni;
- tulburările psihice sunt des întâlnite în această formă de encefalomielită, manifestându-se ca agitaţie, iritabilitate crescută, pierderea controlului emoţional şi chiar semne de schizofrenie care pot să se întindă pe perioade de săptămâni sau luni de zile; aceste tulburări psihice nu sunt definitive, ele dispar complet după vindecarea encefalomielitei;
- în cadrul sindroamelor cerebeloase, se poate întâlni o ataxie cerebeloasă care devine mai evidentă în cursul mersului.

Caracteristic pentru encefalomielita secundară rujeolei este vindecarea ei completă şi fără sechele sub tratament la majoritatea pacienţilor în cazul formelor

uşoare şi medii. În cazurile grave de encefalomielită rujeolică, mortalitatea poate merge de la 5% până la 20%, iar sechelele neurologice permanente interesează peste jumătate din pacienţi.

Diagnostic pozitiv:

- antigenul CD 8 (limfocite T CD 8) este crescut în lichidul cefalo-rahidian traducând activarea celulelor efectoare citotoxice, asemenea celulelor autologe formatoare de mielină;
- anomalii EEG se observă la 50% dintre bolnavii de rujeolă, fără simptomatologie sugestivă de afectare cerebrală, cea ce pledează pentru invazia virală a SNC în cursul bolii, deşi numai 1/1 000 până la 1/2 000 bolnavi dezvoltă semne clinice de encefalită.

Diagnosticul diferenţial se face cu meningita tuberculoasă şi unele forme de poliomielită.

Prognosticul encefalomielitei secundare rujeolei este bun în cazurile uşoare, vindecarea făcându-se fără sechele, cazurile grave întâlnindu-se într-un procent de sub 10%.

Incidenţa encefalitei rujeolice la copiii vaccinaţi cu virus viu atenuat este de 1/1milion.

b. Encefalita rujeolică cu incluzii (ERI) este determinată de invazia virusului la nivelul sistemului nervos central, cu evoluţie spre deces:

- apare la persoane imunodeprimate, în 6 luni de la atacul rujeolic;
- uneori survine o diseminare multiviscerală intensă a virusului rujeolic, acompaniată de celule gigante sinciţiale.

Toate formele clinice se acompaniază de mortalitate mare, pe fond de întârziere a clearance-ului viral şi de un titru redus de anticorpi serici.

c. Panencefalita sclerozantă subacută (PESS) - boală lent progresivă inflamatorie care apare într-un interval de 6 luni până la 18 ani (cu o medie de 7 ani) între rujeolă şi debutul PESS.

Vaccinarea antirujeolică a scăzut dramatic incidenţa PEES, prin prevenirea rujeolei naturale. Incidenţa PESS după vaccin antirujeolic atenuat a fost estimată la 0,5-1,1/milion comparativ cu incidenţa de 5,2-7/milion dupa rujeola naturală. Rata sexului este M/F=3/1 sau mai mult.

Au fost demonstrate niveluri înalte de anticorpi antirujeolici în ser si LCR şi antigen rujeolic în ţesutul cerebral.

Manifestările clinice evoluează în trei stadii:

Debutul insidios cu declin intelectual şi comportament anormal;

După săptamâni - luni: convulsii, mioclonii, apraxie, tulburări vizuale cu deteriorare intelectuală severă, paralizii de nervi cranieni, corioretinită; rigiditate, reflexe exagerate, răspuns extensor plantar, tulburări profunde de conştienţă până la decorticare, frecvent cu mioclonus multifocal. Decesul, obişnuit după o infecţie intercurentă apare în luni la copii, sau ani la adolescenţi.

EEG este caracteristică, cu vârfuri periodice, sincrone, cu unde difazice de voltaj înalt 1-4/secundă şi unde ascuţite la fiecare 3-10 secunde (complexe paroxistice Rademeker). Leziuni profunde cerebrale sunt revelate de **tomografia computerizată** şi cercetările cu izotopi radioactivi.

Toate tratamentele utilizate nu au dat rezultate încurajatoare, deşi s-a utilizat o varietate de agenţi antivirali şi imunomodulatori, incluzând bromodeoxiuridină, iododeoxiuridină, amantadină, corticosteroizi, factorul de transfer şi interferonul. Numai tratamentul suportiv, inclusiv tratamentul convulsiilor, ca şi îngrijirea corespunzătoare a bolnavului comatos pot aduce o ameliorare a condiţiei pacientului.

Tabelul 2.1. – *Caracteristicile celor trei forme de encefalită în rujeolă*

Tablou clinic	**Interval**	**Incidenţă**[1]	**Mortalitate**	**Virus în SNC**	**Ac în ser**	**Ac în LCR**	**CD8 în LCR**
Encefalita acută	Sfârşitul erupţiei	$1/10^3$	20% (+sechele)	Nu	Norma 1	0	++
Encefalita cu incluzii (MEI)	În 6 luni de la erupţie	3%-9% (copii leucemici)	15%	Da	Slab sau nul	+	?
Panencefalita sclerozantă subcutanată (PESS)	Mai mulţi ani	$7/10^6$	100.00%	Da (defectiv)	++	++	?

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza datelor:

- epidemiologice- antecedente vaccinale, contact cu bolnavi de rujeolă;
- clinice- sindrom infecţios (febră peste 38°C), facies "de copil plâns", semn Koplik prezent, erupţia specifică;
- paraclinice:
  - nespecifice: VSH normal, hemoleucograma (leucopenie iniţial cu neutrofilie, apoi cu limfocitoză);
  - specifice, care evidenţiază virusului rujeolic: direct prin imuno-fluorescenţă şi indirect prin:reacţii serologice efectuate în dinamică (HAI-hemaglutinoinhibare, RFC-reacţia de fixare a complementului, metoda ELISA de detectare a anticorpilor IgM).

Anticorpii apar la 1-3 zile de la apariţia erupţiei şi ating nivelul maxim 3-4 săptămâni mai târziu, astfel încât serurile recoltate la 7-14 zile permit decelarea unei creşteri de 4 ori a titrului anticorpilor.

Diagnosticul diferenţial

- în stadiul preeruptiv, rujeola poate fi confundată cu variate infecţii

[1] în raport cu numarul de cazuri de rujeolă; Ac = anticorpi

respiratorii acute, care prezintă febră, catar al căilor respiratorii şi tuse: gripa, guturai, adenoviroze, laringite, rinofaringite, traheobronşite, adenoidite, tuse convulsivă.Datele epidemiologice şi semnul Koplik, de obicei duc la stabilirea corectă a diagnosticului;

- în perioada eruptivă, diagnosticul diferenţial se poate face cu următoarele boli:
  - boli infecţioase, în care erupţia este manifestarea principală: rubeola, scarlatina, megaleritem infecţios;
  - boli infecţioase virale cu erupţie rujeoliformă secundară: infecţii cu virus ECHO sau Coxsackie, mononucleoza infectioasă, gripa, boala zgârieturii de pisică, hepatita virală acută, encefalite cu arbovirusuri;
  - boli infecţioase bacteriene, cu erupţie rujeoliformă secundară: septicemii, febra tifoidă şi paratifoidă, tifosul exantematic, leptospiroza, lues secundar, febra recurentă;
  - boli infecţioase determinate de protozoare, cu erupţie, malarie, toxoplasmoză;
  - boli de etiologie variată cu erupţie rujeoliformă: eritem polimorf, lupus eritematos deseminat,poliarterita nodoasă, dermatomiozita, poliartrita reumatoidă, sarcoidoza, leucemii, limfoame;
  - erupţii alergice rujeoliforme: alimentare, medicamentoase (barbiturice, aminofenazona, diazepam, beladona, chinina, sulfamide, penicilina, ampicilina, rifampicina, cotrimoxazol etc.) boala serului.

Prognosticul este bun, mai ales la copiii cu stare de nutriţie bună şi în condiţiile actuale de îngrijire. Letalitatea este mică, în medie 0.03 la 100 de bolnavi. Este influenţat de vârstă (mai grav la copii sub 2 ani), de starea de nutriţie (distrofie, rahitism) şi de unele asocieri morbide (scarlatina, tuberculoza), de sarcină şi în general de complicaţiile bronhopulmonare şi encefalitice care agravează prognosticul.

Tratament

Rujeola necomplicată se izolează şi se tratează la domiciliu, prin asigurarea condiţiilor de igienă, alimentaţie, medicaţie simptomatică şi de susţinere generală. Spitalizarea este indicată pentru formele severe, complicate sau în situaţii de necesitate.

Tratament igienodietetic:

- repausul la pat în perioada febrilă şi câteva zile după aceasta;
- igiena tegumentelor şi mucoaselor, cu spălături oculare, gargară cu ceai de museţel;
- dieta, în perioada febrilă: lichide, ceaiuri, limonadă, sucuri de fructe, apă minerală, lapte. În convalescenţă, regimul alimentar este complet, fără restricţii.

Tratament medicamentos:

- febra se combate cu antipiretice (aminofenazonă);
- tusea se calmează cu siropuri expectorante şi ceaiuri calde;
- împotriva vărsăturilor se pot da poţiuni calmante sau antiemetice;
- în caz de agitaţie, se dau sedative (fenobarbital, Romergan, Diazepam);
- vitamina C şi cele din grupul B sunt recomandate la cei cu carenţe anterioare.

Antibioticele nu sunt indicate în tratamentul rujeolei necomplicate. Folosirea acestora în scop profilactic, pentru prevenirea complicaţiilor bacteriene, are mai degrabă un rol nefavorabil, prin selectarea unei flore rezistente şi apariţia de complicaţii grave.

Tratamentul complicaţiilor:

- laringita acută obstruantă se tratează cu comprese calde cervicale, sedative, iar în formele severe se adaugă: hemisuccinat de hidrocortizon (i.v.), oxigenoterapie, aspiraţia secreţiilor,antibiotice. La nevoie, se practică traheostomia.
- bronhopneumopatiile acute se tratează cu antibiotice, în doze corespunzatoare, alese în funcţie de bacteria cauzală şi de antibiogramă;
- encefalita se tratează cu doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon (i.v.) sau dexametazonă, soluţii hipertone de manitol 20%, glucoză 5% şi 10%, furosemid, sedative, corectarea dezechilibrelor acidobazice şi hidroelectrolitice, alimentaţia pe sondă nazo-gastrică,terapie intensivă.

Prevenţie

Prevenirea actuală a bolii se face prin administrarea ***vaccinului*** cu virus viu atenuat în prima parte a celui de-al doilea an de viată.

Există câteva ocazii în care se utilizează ***imunizarea pasivă*** cu gammaglobuline:

- persoane cu risc înalt de dezvoltare a rujeolei severe sau fatale, receptive şi care au fost expuse la infecţie;
- copii cu boli maligne, mai ales sub chimioterapie şi/sau radioterapie;
- copii cu imunitate mediată celular deficitară;
- sugari cu vârsta sub un an, expuşi la rujeolă, inclusiv nou-născuţi din mame cu rujeolă.

Eficacitatea imunizării pasive rezidă în administrarea sa în primele 6 zile de la expunere.Doza la sugari este de 0,25 ml/kg imunoglobuline (IG) administrate intramuscular.

Imunizarea activă. Se recomandă 2 doze de vaccin: prima doză trebuie administrată la vârsta de 12-15 luni, iar a doua doză, la vârsta de 4-6 ani; cei nevaccinaţi vor primi doua doze la minimum o lună de zile interval.

II.2. RUBEOLA

Boala infecto-contagioasă, produsă de virusul rubeolic, caracterizată clinic prin erupţie maculo-papuloasă, febră, micropoliadenopatie generalizată şi manifestări catarale respiratorii. La copii evoluţia este benignă, însă rubeola în timpul sarcinii poate conduce la infecţii fetale, cu apariţia de malformaţii (sindromul rubeolei congenitale) într-o proporţie ridicată a feţilor infectaţi.

Etiologie

Virusul rubeolic face parte din familia *Togaviridae*, genul *Rubivirus*. Virusul ARN, are diametru de 60 nm şi o rezistenţă scăzută în mediul extern.

II.2.1. Rubeola dobândită

Epidemiologie

Rubeola este o boală specifică copilariei şi adolescenţei, incidenţa maximă fiind la grupa de vârstă 6 - 14 ani, mai ales în sezonul rece (iarna, primavara).

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii de rubeolă şi nou-născuţii cu rubeola congenitală care elimina virusul rubeolic prin secreţiile nasofaringiene, materii fecale şi urină până la 1-3 ani de la naştere.

Calea de transmitere este cel mai frecvent aerogenă, prin secreţiile nasofaringiene eliberate în aer şi mai rar prin contact direct cu obiecte contaminate.

Contagiozitatea este mare dar mai mică decât a rujeolei şi interesează de obicei copiii si persoanele nevaccinate contra rubeolei. Perioada de contagiune durează aproximativ 2 săptămâni: una înainte de debutul clinic al rubeolei şi încă una dupa acesta.

Receptivitatea este universală, fiind afectate toate grupele de vârstă care nu au fost vaccinate împotriva rubeolei sau care nu au avut rubeolă în antecedente. Grupa de vârstă cel mai frecvent afectată este cea şcolară.

Patogenie

Virusul rubeolic pătrunde prin nazofaringe la nivelul mucoasei căilor respiratorii superioare, unde se multiplică şi disemineaza realizând viremia primară. Datorită tropismului limfotrop, virusul se fixează la nivelul ganglionilor limfatici (apărând hipertrofia acestora şi stimularea formării leucocitelor tinere şi a plasmocitelor), se multiplică şi disemineaza din nou (viremie secundară). Consecinţa a viremiei secundare, virusul ajunge la:

- ficat şi splină;
- plămân (determinând leziuni interstiţiale);
- SNC (apar fenomene inflamatorii, responsabile de instalarea encefalitei, în perioada de stare a bolii sau, virusul poate persista în stare latenţă, cu apariţia în timp a PESS);
- tegument (determinând leziuni ale endoteliului capilar, cu extravazare de elemente pericapilare, fapt ce explică apariţia erupţiei maculo- papuloase);
- articulaţii (virusul a fost identificat în lichidul sinovial).

Manifestări clinice

Incubaţia bolii este de 14-21 zile (boala este frecvent inaparentă clinic).

Perioada prodromală: durează aproximativ 2-3 zile şi se manifestă clinic prin**:**

- debutul insidios cu stare generală modificată, febră(care poate lipsi), manifestări catarale respiratorii minime şi tumefacţia generalizată a ganglionilor ;
- poliadenopatia este mai evidentă la nivelul regiunilor cefalice şi cervicale, cu palparea ganglionilor occipitali, retroauriculari, latero-cervicali, axilari, bilateral, sensibili la palpare, bine delimitaţi, neaderenţi pe planurile profunde. Afectarea ganglionară este generalizată, apare cu 4-10 zile anterior erupţiei şi persistă 4-6 săptămâni (prima şi ultima manifestare clinică a bolii).
- bolnavii pot prezenta şi o angină microveziculoasă cu evidenţierea unui "picheteu hemoragic".

*Perioada de stare (eruptivă):*durează 3-5 zile (Anexa 1, fig. 2):

- exantemul apare într-un singur puseu, debutează la nivelul feţei şi se generalizează, având caracter centrifug şi dispare în câteva ore, maxim 1 zi(" vine şi pleacă repede"); erupţia este discretă, maculo-papuloasă, de culoare roz, cu zone de tegument îndemn, dispare la digitopresiune; este însoţită întotdeuna de poliadenopatii caracteristice şi uneori de febră;
- bolnavii pot prezenta artralgii (fenomene de artrită ce afectează articulaţiile mici de la degete), purpură (în cazul instalării fenomenelor de trombocitopenie).

La adult, febra, manifestarile catarale şi exantemul sunt mai exprimate.

Complicaţii. Deşi rar întâlnite, pot apărea:

- artrita rubeolică-survine frecvent la adulţi, concomitent cu apariţia exantemului şi persistă încă 2-3 săptămâni dupa aceasta; afectează articulaţiile mici ale mâinilor şi pumnilor, cu tumefieri şi dureri la mobilizarea acestora;
- artrita cronică juvenilă-apare la tineri, virusul rubeolic fiind izolat din lichidul sinovial; este prezentă în cazul instalării unei infecţii rubeolice persisente;
- purpura trombocitopenică rubeolică-apare în perioada eruptivă şi răspunde bine la corticoterapie; este mai frecventă la copil decăt la adolescent şi adult;
- meningo-encefalita rubeolică-este cea mai severă complicaţie care poate apare în perioada posteruptivă dar şi în plină perioadă de stare; se manifestă clinic prin:cefalee, vărsături, comă, convulsii, agitaţie psihomotorie marcată, ataxie (tulburare a coordonării miscărilor voluntare). Evoluţia clinică poate fi nefavorabilă, cu deces în până la 20% dintre cazurile de rubeolă complicate cu meningoencefalită. Vindecarea este de obicei fără sechele.

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza datelor:

- epidemiologice (contact cu un caz de rubeolă clinic manifestă sau subclinică, sau cu un sugar cu rubeolă congenitală);
- clinice (subfebrilităţi, sindrom ganglionar generalizat, erupţie "fugace", hepato-splenomegalie);
- paraclinice:
    a) leucopenie cu limfocitoză relativă şi prezenţa limfocitelor "atipice", a celulelor Türck şi a plasmocitelor;
    b) evidenţierea virusului rubeolic prin imunofluorescenţă, şi/sau creşterea titrului anticorpilor în dinamică de cel puţin 4 ori (prin efectuarea reacţiilor serologice: HAI, RFC);
    c) prin metoda ELISA, evidenţierea anticorpilor IgM sau creşterea, în dinamică, a titrului IgG; identificarea prezenţei IgM la un nou-născut, confirmă existenţa infecţiei rubeolice transmis trans-placentar;
    d) Anticorpii IgM persistă maximum 6 săptămâni, iar cei IgG persistă toată viaţa şi sunt transferaţi de la mamă la făt, care este astfel protejat timp de 4-6 luni.
    e) prin tehnica anticorpilor monoclonali şi biopsie placentară este posibilă confirmarea rubeolei congenitale la gravide cu sarcină peste 12 săptămâni.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- celelalte boli eruptive (rujeola, scarlatina, varicela);
- erupţii alergice (postmedicamentoase sau postalimentare);
- pitiriazis rozat Gilbert;
- infecţii cu adenovirusuri, enterovirusuri (ECHO, Coxsackie).

Tratament

Tratament igieno-dietetic:

- regim hidrolactozaharat,
- repaus pe perioada febrilă şi eruptivă.

Tratament simptomatic:

- antitermice: algocalmin, paracetamol,
- antiinflamatorii: ibuprofen, paracetamol,
- antialgice: algocalmin.

Tratament patogenic rezervat,de obicei formele severe de boala complicate cu meningoencefalită:

- internare în secţie de terapie intensivă;
- oxigenoterapie;
- corticoterapie: dexametazonă 0, 5 mg/kgc/zi;
- manitol;
- anticonvulsivante (diazepam, fenitoin etc.).

II.2.2. Rubeola congenitală

Patogenie. Virusul rubeolic străbate bariera transplacentară, determinând perturbarea organozenezei fetale (împiedicând mitozele celulare), rupturi cromozomiale, necroze tisulare şi vasculopatii. La nivelul placentei, se produc leziuni ale endoteliului capilar(circulaţie deficitară), fapt ce determină necroza ţesutului embrionar şi a placentei.

În funcţie de luna de sarcină în care mama a contactat rubeola, se apreciază felul malformaţiilor congenitale ce vor apare la făt, astfel:

- în prima lună de sarcină, produsul de concepţie prezintă (60-90%) malformaţii severe cardio-vasculare sau oculare;
- în luna a doua de sarcină, procentul malformaţiilor scade la 50-60%, fiind afectat prevalent nervul acustico-vestibular;
- în luna a treia, apar microcefalie, paralizii spastice sau întârzieri mintale;
- din luna a patra, rata malformaţiilor scade evident.

Infecţia persistă în timpul sarcinii, iar dupa naştere, virusul poate fi evidenţiat din secreţia faringiană, urină sau diferite ţesuturi ale nou- născutului sau sugarului, timp de 1-2 ani.

Imunitatea nu este pe viaţă, femeia gravidă, chiar vaccinată dacă contactează infecţia, poate avorta.

Manifestări clinice. Există 2 tipuri de rubeolă congenitală:

- rubeola cu malformaţii asociate;
- rubeola congenitală evolutivă (virusul este prezent în organism şi chiar în faringe).

Nou-născutul cu rubeolă congenitală prezintă la naştere:

- fenomene de meningo-encefalită,
- hepato-splenomegalie,
- purpura trombocitopenică;
- se naşte prematur şi prezintă de regulă următoarele malformaţii (cu manifestări clinice dominante): oculare, cardiace, auditive.

Malformaţiile congenitale frecvent observate sunt:

- oculare: cataractă nucleară, microftalmie, retinopatie;
- cardio-vasculare:defect de sept interventricular, interatrial, coarctaţia aortei, persistenţa canalului arterial, stenoza arterei pulmonare;
- auditive: pierderea auzului neuro-senzorial cu tulburări vestibulare şi/sau surdo-mutitate;
- sangvine: purpură trombocitopenică, anemie hemolitică;
- osoase: hipoplazie mandibulară, anomalii dentare;
- neuropsihice: microftalmie, paralizii spastice;
- digestive: atrezie intestinală;
- metabolice: diabet zaharat, tulburări de creştere.

Decesul survine frecvent.

Diagnostic de laborator. Prezenţa anticorpilor antirubeolici tip IgM la naştere şi persistenţa lor peste 6 luni; (anticorpii IgM nu traversează placenta, deci prezenţa lor semnifică sinteza acestora de către nou-născut, in utero).

Diagnosticul diferenţial se face cu alte infecţii congenitale:

- toxoplasmoza;
- infecţia cu citomegalovirus;
- infecţia herpetică;
- lues.

Tratament. Nu există tratament specific pentru rubeola congenitală. Numeroase defecte pot fi corectate chirurgical sau răspund la terapia medicamentoasă.

Prevenţie. Pentru eliminarea rubeolei şi rubeolei congenitale este necesară imunizarea copiilor şi a femeilor de vârstă fertilă: toţi copiii cu vârsta între 12 şi 15 luni, trebuie vaccinaţi cu monovaccin rubeolic. Dacă această vaccinare nu a fost facută, atunci se vaccinează, cu bivaccin (rujeolic-rubeolic), numai femeile în perioada fertilă!

În cazul contractării rubeolei de către o femeie în primul trimestru de sarcină, dat fiind efectul teratogen al virusului, se indică obligatoriu, întreruperea terapeutică a sarcinii.

Bolnavul trebuie izolat pe perioada de contagiozitate (la domiciliu sau în spital pentru copiii institutionalizaţi). Trebuie avută în vedere evitarea contactului femeilor gravide care nu au avut rubeolă în antecedente sau nu au fost vaccinate contra rubeolei cu bolnavii de rubeolă sau cu sugarii cu rubeolă congenitală.

Profilaxia pasivă - administrarea de imunoglobuline standard în primele 2 -3 zile de la contactul infectant. Administrarea acestora după aceea poate prelungi perioada de incubaţie a rubeolei, iar la gravidele, care nu au fost vaccinate antirubeolic şi nici nu au avut rubeolă în antecedente, imunoglobulinele standard nu au nici un efect (previn simptomatologia dar nu şi viremia). Singura metodă eficientă de prevenire a rubeolei este vaccinarea.

Profilaxia activă se face prin vaccinare cu vaccinul antirubeolic în forma simplă sau combinată cu alte vaccinuri (antirujeolic, antiurlian).Vaccinul antirubeolic conţine virus rubeolic viu atenuat cultivat pe celule umane diploide şi se administrează o singură dată subcutanat sau intramuscular, de preferat la vârsta de 12-15 luni. *Reacţiile adverse* sunt rare şi includ: febră, rash rubeoliform, artralgii, artrită, purpură trombocitopenică.

Vaccinul induce imunitate la cel puţin 95% din cei vaccinaţi şi asigură protecţia cel puţin 10 ani.

II.3. VARICELA

Varicela este o boală acută, benignă, foarte contagioasă, specific umană, caracterizată clinic prin exantem vezicular generalizat, cu evoluţie autolimitantă, cu excepţia cazurilor apărute la imunodeprimaţi, gravide şi nou-născuţi care pot evolua sever, uneori fatal.

Etiologie

Virusul *Varicella-Zoster* (VZV) aparţine familiei *Herpesviridae* având în structura sa:

- nucleocapsidă cu ADN dublu-catenar;
- un înveliş lipidic (derivat din membrana nucleului celulei gazdă).

Doar virionii cu înveliş sunt infecţioşi; îşi pierd infectivitatea în mediu extern, fiind sensibili la uscăciune şi detergenţi.

Relaţia varicelă - herpes zoster (HZ)

- 1888 - von Bokay a menţionat pentru prima dată relaţia varicelă - HZ
- 1964 - Edgar Hope Simpson şi Albert Wander – au realizat un studiu pe cazuri de HZ timp de 16 ani, concluziile fiind valabile şi azi:
  1. în zonele temperate – varicela predomină la copii;
  2. HZ este sursă de infecţie pentru varicelă, situaţia inversă nu e posibilă;
  3. HZ nu poate fi transmis de la alte cazuri de HZ sau varicelă şi nu apare în focare epidemice, ceea ce sugerează reactivarea infecţiei latente cu VZV;
  4. Cazurile de HZ la copii mici denotă o infecţie maternă prenatală;
  5. Reactivarea este intermitentă, dar bine controlată de răspunsul imun;
  6. Scăderea imunităţii determină reactivarea virusului şi migrarea lui către dermatoamele aferente ducând la apariţia HZ, eventual varicelizarea HZ.
- Stadiul de latenţă al VZV în ganglionii nervoşi senzitivi a fost confirmat în momentul decelării particulelor virale prin Imunofluorescenta sau microscopie electronica la nivelul acestor ganglioni.

Epidemiologie. Varicela reprezintă primoinfecţia cu VZV.

Sursa de infecţie - bolnavii cu varicelă care sunt contagioşi prin secreţii nazofaringiene şi mai puţin prin conţinutul veziculelor şi bolnavii cu herpes zoster – prin conţinutul leziunilor cutanate.

Calea de transmitere poate fi aerogenă sau verticală (transplacentar) - risc maxim trimestrul II.

Contagiozitatea - cu indice 85-95%.

Durata – ultimele zile ale incubaţiei, cu 48 ore înaintea apariţiei veziculelor, până în faza de cruste, în total 14 zile (crustele nu sunt infectante).

Copiii din colectivităţi necesită izolare 3 sapt – până la căderea completă a crustelor.

Forma de manifestare - endemică/focare epidemice în colectivităţi închise.

Receptivitatea:

- generală pentru contacţii receptivi (neimunizaţi)
- de la > 6 luni (vârstă până la care există anticorpi materni).

Vârsta medie:

- în ţări temperate ~ 10 ani (copii/adolescenţi).
- în ţări tropicale ~ 30 ani (adulţi).

Forme severe:

- la copii/adulţi receptivi imunodeprimaţi (leucemie, transplante medulare, cancere, infecţie HIV, corticoterapie)
- femei gravide.

Patogenie

VZV pătrunde prin mucoasa nazofaringiană, conjunctivală sau respiratorie.

După o replicare iniţială în ganglionii limfatici are loc o *viremie primară* cu diseminarea în SRE şi celulele epiteliale din diverse organe**.**

Viremia secundară survine la ~7 zile de la viremia primară; durează 3-5 zile până apare răspunul imun umoral şi celular.

Virusul disemineză în celulele endoteliale din capilarele cutanate, în celulele epiteliale ale epidermului unde are loc o replicare intensă cu formarea de vezicule caracteristice ce apar în 2-5 valuri eruptive.

Prezenţa VZV în leziunile cutanate este cheia contagiozităţii, astfel, un tratament antiviral precoce reduce incidenţa cazurilor secundare de boală.

Eficacitatea tratamentului antiviral se bazează pe reducerea viremiei secundare, obiectivată clinic prin limitarea extinderii exantemului şi diseminării VZV în viscere.

Manifestări clinice

Perioada de incubaţie: 15 zile (10-20 zile)

Perioada preeruptivă (1-2 zile): febră, disconfort, cefalee, inapetenţă

Perioada eruptivă (~3 săptămâni):

Exantemul apare în prima săptămână, în 2-5 valuri eruptive care se succed la interval de 1-3 zile, fiecare val eruptiv fiind însoţit de un croşet febril;

Elementul caracteristic varicelei este ***vezicula*** care are următoarele ***caractere***:

- superficială
- conţinut clar -"picătură de rouă"
- înconjurată de o areolă hiperemică
- nu confluează.

Exantemul varicelos – caractere (Anexa 1, fig. 1):

- Polimorf (pluristadial)
- Generalizat
- Centripet (cea mai mare concentraţie a veziculelor este întâlnită pe trunchi şi în regiunile proximale ale extremităţilor.
- Evoluţie rapidă leziunilor (8-12 ore);

- Pe o suprafaţă afectată sunt prezente simultan leziuni aflate în toate stadiile evolutive;
- Formarea noilor leziuni continuă timp de 2-4 zile; concomitent pacientul prezintă prurit, febră, cefalee, anorexie;
- Numărul mediu al leziunilor este de 250-500, fiind mai numeroase la copiii mai mari şi mai puţine la cei <5 ani.

Enantem - la nivelul mucoaselor veziculele sunt rapid decapate rezultînd ulceraţii superficiale (afte).

- Copiii – prezintă stare generală relativ bună, adenopatii laterocervicale, inconstant - splenomegalie.
- Adolescenţii, adulţii – evoluează cu stare generală influenţată.

Elementele eruptive au **evoluţie ciclică**:

- maculă (ore) →papulă(~ 24h) →veziculă (~48h) →falsă pustulă aseptică (2-4 zile) →crustă – pe parcusul a 3 săptămâni se desprind fără a lăsa cicatrici;
- unele elemente rămân în stadiu de papulă (elemente abortive);
- pustula este aseptică (conţine limfocite-monocite).

Forme clinice severe

Grupe de risc:

Imunocompetenţi–nou-născuţii, sugarii, copiii cu astm bronşic corticodependent sau eczeme cronice, adolescenţii şi adulţii, femeia gravidă, cazurile secundare şi terţiare dintr-un focar epidemic.

Imunodeprimaţi – deficite imune congenitale sau dobândite

Forme severe cu afectare cutanată extensivă şi determinări multiviscerale:

- forma necrotico-hemoragică – veziculele au conţinut hemoragic, evoluează spre necroză cutanată şi uneori CID;
- forma gangrenoasă – suprainfecţii cutanate cu bacterii anaerobe;
- forma buloasă;
- forma visceralizată (encefalită, pneumonie, hepatită etc).

Varicela la femeia gravidă

Consecinţele varicelei asupra gravidei: riscul apariţiei pneumoniei variceloase severe, cu detresă respiratorie acută prin hemoragie intraalveolară (mortalitate ridicată).

Survine preferenţial în trimestrul al III-lea de sarcină (mortalitatea de 3-10%).

Pneumonia variceloasă este asimptomatică în 75% din cazuri şi survine la 2-5 zile de la debutul erupţiei (tuse seacă, dispnee, dureri toracice, rar hemoptizie)

Consecinţele varicelei asupra sarcinii: avort spontan, moarte in utero, risc de naştere prematură (mai frecvent în primele 20 săptămâni de amenoree).

Consecinţele varicelei asupra fătului:

- varicela congenitală (afectare cutanată, neurologică, scheletică şi oculară, retard de creştere)
- varicela neonatală,
- herpes zoster în primii ani de viaţă.

Varicela neonatală

Risc maxim – când erupţia maternă apare cu 5 zile înaintea naşterii şi 2 zile după naştere.

Clinic:

- erupţie cutaneo-mucoasă generalizată (uneori cu elemente ulcero-necrotico-hemoragice)
- afectare cerebrală, pulmonară.

Mortalitatea este de 0-30%.

Complicaţii

- suprainfecţii bacteriene:
  - sunt cele mai frecvente;
  - bacteriile implicate: streptococ grup A, stafilococ;
  - foliculite, impetiginizare superficială, erizipel, celulite (faciale, periorbitare), abcese, flegmoane etc. Aceste leziuni se pot complica cu sepsis cu risc de instalare a şocului septic.
- pneumonia variceloasă primară:
  - frecvent are evoluţie favorabilă
  - examenul radiografic: pneumonie interstiţială difuză/ miliariformă/ noduli mari / adenopatie hilară / revărsat pleural.
- complicaţii neurologice;
  - Cerebelita cu ataxie acută cerebeloasă – cea mai frecventă complicaţie neurologică (<5 ani, >20 ani) (2-3/1000 cazuri);
    - survine, de regulă, în prima săptămână de erupţie;
    - clinic - tulburări de echilibru şi mers, vertij, vărsături;
    - LCR – pleiocitoză limfocitară, hiperalbuminorahie, ADN-VZV (PCR)
    - evoluţie favorabilă cu aciclovir.
    - *Encefalita variceloasă* - mai puţin frecventă (<1 an, >20 ani) (1-2/10000 cazuri)
    - debut în prima săptămână de erupţie;
    - clinic: febră, cefalee, vărsături, convulsii, tulburări ale stării de conştienţă, hemipareze;
    - Mortalitate 5-35%, sechele 10-20%.
  - Mielita transversă – hipotonie musculară a membrelor inferioare, tulburări sfincteriene, ROT modificate,
  - Meningita aseptică: LCR – pleiocitoză limfocitară.
  - Sindromul Reye – encefalopatie acută şi degenerescenţă hepatică acută (edem cerebral progresiv şi sindrom hemoragipar) (vezi cap. III.5 „Gripa”);
- Sindromul hemoragipar prin trombocitopenie – poate apare la copilul imunocompetent cu varicelă – durată scurtă, evoluţie favorabilă.

- Hepatita - frecvent asimptomatică; 10% din pacienţi prezintă ALAT crescute de 3x valoarea normală.

Alte complicaţii rare – glomerulonefrita cu sindrom nefrotic, complicaţii oculare, pancreatită, artrită, sindrom Lyell.

Diagnostic de laborator

Diagnostic virusologic

- cultura VZV din vezicule: efecte citopatice observabile în 7 zile;
- evidenţierea antigenelor VZV prin imunofluorescenţă pe frotiu utilizând Ac monoclonali specifici anti VZV marcaţi cu fluoresceină (rezultat rapid: 2-3 ore) ;
- detectarea antigenelor VZV în produsul obţinut prin raclarea bazei veziculei;
- PCR cu evidenţierea ADN-VZV (utilizată în special în afecţiunile neurologice).

Diagnostic serologic: IgM anti VZV şi IgG anti VZV.

Teste nespecifice de diagnostic:

- citodiagnosticul Tzanck: prezenţa celulelor gigante cu incluzii eozinofilice intracelulare observate la microscopul optic (pe frotiu din produs raclat de la baza veziculei - colorat Tzanck);
- microscopie electronică;
- dozarea interferonului alfa în: LCR, sânge, lichid amniotic.

Diagnostic diferenţial. Exanteme veziculare determinate de de v. Coxackie, infecţie diseminată cu HSV, impetigo difuz, infecţii cu rickettsii.

Tratament

Tratament antiviral:

Indicaţii:

- copilul peste 12 ani;
- copiii cu boli cronice cutanate sau pulmonare;
- copiii aflaţi sub tratament cronic cu aspirină sau corticoizi;
- cazurile secundare de boală dintr-un focar epidemic;
- adolescenţi, adulţi.

Doze:

Aciclovir

- copii: 20mg/kgc (în 4 prize/zi), timp de 5 zile, începând din prima zi de exantem;
- adolescenţi/adulţi tineri 800mg de 5x/zi, timp de 5-7 zile;
- Valacyclovir – 1000 mg x3/zi, 5 zile, Famciclovir – 500 mg x3/zi;
- forme severe – aciclovir i.v.

Tratament simptomatic:

- antitermice (paracetamol, NU aspirină);

- antihistaminice;
- aplicaţii locale cu alcool mentolat 1% sau soluţii apoase cu clorhexidină;
- se contraindică: talc, creme, antipruriginoase, topice cu antibiotice;
- menţinerea igienei unghiilor – pentru profilaxia suprainfecţiilor bacteriene.

Profilaxie. Vaccinul antivaricelic viu atenuat este bine tolerat, determină seroconversie după 6 săptămâni de la vaccinare la peste 95% dintre copiii sănătoşi (administrat la vârsta de peste 1 an).

În SUA se recomandă vaccinarea universală a copiilor sănătoşi cu vârsta 12 luni-12 ani şi a adolescenţilor şi adulţilor fără antecedente de varicelă.

În alte ţări se recomandă vaccinarea copiilor cu risc de a dezvolta forme severe (imunodeprimaţi).

II.4. HERPES ZOSTER

Definiţie. Herpes Zoster este o boală infecto-contagioasă determinată de virusul *Varicella-Zoster*. Varicela reprezintă manifestarea de primoinfecţie, iar după vindecarea ei, virusul se cantonează în ganglionii nervoşi senzitivi. Herpesul zoster este rezultatul reactivării virusului existent în stare de latenţă pe fondul unei reduceri a imunităţii specifice a gazdei.

Factorii consideraţi favorizanţi sau declanşatori ai herpesului zoster sunt: traumatisme, intervenţii neuro-chirurgicale, administrare de citostatice, neoplasme, limfoame, leucemii, infecţia cu HIV/SIDA.

Epidemiologie. Contagiozitatea herpesului este sigură. Un bolnav de herpes zoster poate declanşa o epidemie de varicelă, daca se află în contact cu copii receptivi la varicelă.

Herpesul zoster apare sporadic şi de obicei, la adulţi şi la bătrâni (peste 90% din cazuri apar după vârsta de 20 de ani). Apare foarte rar la copii (5% din totalul cazurilor).

Patogenie. Virusul se replică intens local determinând o reacţie inflamatorie, cu infectarea fibrelor nervoase senzitive şi o propagare nervoasă centrifugă a virusului spre tegumente, cu apariţia leziunilor caracteristice pe aria dermatomului aferent. Consecutiv se pot produce şi fenomene de necroză ganglionară, ce determină nevralgii importante. Uneori, infecţia se poate propaga şi la coarnele anterioare ale măduvei spinării ce va decurge cu paralizii. Efectele citopatice specifice determină apariţia incluziilor intranucleare eozinofilice şi a celulelor gigante multinucleate.

Examenul histopatologic relevă inflamaţie importantă, necroză neuronală şi a celulelor de suport şi hemoragii focale în ganglionii spinali dorsali. Extinderea inflamaţiei şi necrozei la rădăcinile anterioare ale măduvei determină fenomene de neuropatie motorie localizată. Caracteristica histopatologică a infecţiei oculare în herpes zoster este o infiltrare cronică nongranulomatoasă în jurul nervilor ciliari posteriori şi a vaselor. Vasculita ocluzivă poate duce la necroza irisului şi corpului

ciliar, ca şi la hemoragia camerei anterioare. Perivasculita şi vasculita vaselor retinei pot duce la retinopatie hemoragică. S-au descris incluzii virale în retinopatia necrozantă din zona oftalmică. Nevrita optică poate apărea secundar periarteritei. VVZ este cel puţin una dintre cauzele sindromului necrozei retiniene acute.

Manifestări clinice

Incubaţia nu poate fi precizată, fiind vorba de reactivarea unei infecţii latente.

Perioada prodromală durează câteva zile (2-3 până la 7-10) şi asociază simptome moderate ca intensitate: cefalee, febră, mialgii difuze, prurit şi dureri vii, fulgurante, percepute sub formă de arsură sau înţepătură şi/sau hiperestezie cutanată, având o topografie tributară rădăcinilor nervoase afectate (senzaţia dureroasă se opreşte pe linia mediană). Se poate evidenţia şi adenopatie regională.

La 2- 3 zile de la instalarea durerii nevralgice şi a hiperesteziei cutanate, apare *erupţia* caracteristică care:

- apare pe o arie cutanată delimitată, funcţie de numărul de metamere afectate, fiind unilaterală, pe traiectul unui nerv senzitiv şi nedepăşind linia mediană a corpului;
- iniţial, apar macule congestive, uşor indurate, care devin papule şi apoi vezicule (in 1-2 zile) care apar "în valuri", timp de 3-4 zile, concomitent fiind prezente toate tipurile de leziuni;
- conţinutul veziculelor se tulbură, apoi prin desicare, în 4 - 5 zile se formează cruste care se desprind în ziua 14 - 15 lăsând cicatrici uşor deprimate, depigmentate central şi înconjurate de un halou brun care poate persista mai mult timp;
- caracteristică este topografia radiculară a erupţiei în bandă sau centură (zona în limba greacă însemnând centura feminină, iar zoster - centura de luptător) (Anexa 1, fig. 3);
- leziunile au tendinţa la grupare acolo unde sunt ramuri ale nervului senzitiv cutanat (parasternal, paraspinos, medio-axilar);
- la nivelul mucoaselor se formează ulcere eritematoase superficiale;
- erupţia durează 3-5 zile, cu durata totală a bolii de 10-15 zile, dar revenirea la normal a pielii va dura 1 lună.

Cele mai frecvente *forme clinice topografice* sunt:

- zonele rahidiene (intercostale, cervico-brahiale, sacrate, lombo-abdominale);
- zonele cefalice (oftalmică, otica, buco-faringiană);
- în funcţie de aspectul clinic, se descriu următoarele tipuri de zona zoster:
- zona zoster eritematoasă în care erupţia veziculoasă este absentă sau minoră;
- zona zoster hemoragică caracterizată prin vezicule cu un conţinut hemoragic; apare de obicei la persoanele în vârstă;
- zona zoster necrotică în care leziunile au aspect necrotic, sunt acoperite de cruste brune, au tendinţa slabă la epitelizare şi lasă

cicatrici. Apare la subiecţii imunodeprimaţi, însoţind cancere viscerale (manifestare paraneoplazică).

Durerea poate persista săptămâni şi chiar luni, mai ales la vârstnici la care poate determina şi tulburări psihice.

Constant, erupţia se însoţeşte de *sindrom neurologic*: nevralgie intensă, hiperestezie cutanată, simptome ce domină tabloul clinic şi pot persista săptămâni sau luni după remisiunea erupţiei. Mai pot să apară şi *tulburări vegetative* (vasomotorii, de temperatură locală sau de sudoraţie). Dacă sunt afectate şi coarnele anterioare ale măduvei apar şi *semne motorii* (pareze sau paralizii). Uneori se constată şi o *participare meningeală* (meningita seroasă, meningo-encefalita, cerebelita).

Forme clinice, în functie de topografia nervoasă afectată:

- **Herpes zoster ophtalmicus** (Anexa 1, Fig. 4**)** - afectează ramura oftalmică a nervului trigemen, apărând la 10% din bolnavi; manifestările oculare includ apariţia veziculelor pe pleoape, conjunctive; pot apare iridociclita, glaucom secundar, oftalmoplegie, neuroretinita, nevrita optică, ocluzie vasculară retinală.Cercetarea corneei relevează hiposensibilitatea corneană, keratită subepitelială punctată, aspecte dendritice, keratită disciformă şi segmentară. Afectarea corneei poate surveni după vindecarea erupţiei şi poate fi prelungită.Piederea vederii poate rezulta din afectarea stromală periferică şi centrală.
- **Herpes zoster al ramurii maxilare a trigemenului –** erupţia apare pe un hemifacies, fiind tradusă prin leziuni intraorale pe palat, fosa tonsilară, planşeu bucal şi limbă.
- **Sindrom Ramsay-Hunt** - apare rar, în urma afectării ganglionului geniculat al nervului senzitiv intermediarul lui Wrisberg (perechea VII bis), cu dureri şi vezicule în meatul auditiv extern şi pe membrana timpanului, piederea gustului în 2/3 anterioare ale limbii şi paralizie facială ipsilaterală (paralizia lui Bell). Manifestările asociate sunt nevrita acută şi nevralgia postherpetică tardivă, cu o frecvenţă de 25-50% dintre bolnavii cu vârsta peste 50 ani, cu o durată de peste 1 lună. Uneori apar şi tulburări vestibulare.
- **Zoster sine herpete** este o afecţiune rară, fără rash veziculos, dar cu dureri nevralgice, al cărei diagnostic este susţinut de probele serologice efectuate în dinamică.
- **Zona-zoster diseminată** - erupţie de tip varicelos, ce survine la persoane cu teren imunocompromis la care viremia poate determina o afectare viscerală cu prognostic sever.
- **Herpesul zoster la imunocompromişi** (hemopatii tratate cu chimioterapie, corticoterapie, nefropatii, transplante de organe, SIDA) - evoluează cu formarea de leziuni timp de 2 săptămâni a căror vindecare durează 3-4 săptămâni, ducând la apariţia zonei zoster generalizate cu risc de diseminare viscerală pulmonară, hepatică şi meningoencefalică.

Complicaţii

Encefalita cu VVZ este rară, dar trebuie considerată la bolnavii prezentând cefalee şi status mental alterat, cu posibile semne cerebeloase, ataxie, convulsii şi comă, în timpul a 1 până la 12 săptămâni după debutul zosterului localizat. Afectarea meningiană asimptomatică este frecventă şi se manifestă prin modificări ale LCR cu pleiocitoză şi niveluri ridicate ale proteinorahiei. Se poate întâlni şi o **encefalită cronică** la bolnavii cu SIDA care prezintă o depleţie marcată de CD4.

Angeita granulomatoasă, manifestare rară care cuprinde artera carotidă internă, fiind o complicaţie tardivă, cu evoluţie progresivă şi mortalitate înaltă.

Paralizii motorii apar prin afectarea celulelor coarnelor anterioare ale măduvei. De asemenea se citează **mielita transversă** care se manifestă prin slăbiciune musculară, scăderea sensibilităţii, disfuncţie sfincteriană, asimetria reflexelor osteo-tendinoase şi **miozită.**

Nevralgia postherpetică (etapa de durere cronică) este cea mai comună complicaţie a zonei zoster, durează cel puţin 30 zile şi continuă luni sau chiar ani; simptomele sunt: senzaţie de arsură, durere întepătoare în zona afectată în cazul erupţiei recente, durere persistentă, sensibilitate extremă la atingere.

Durerea asociată cu nevralgia postherpetică afectează cel mai des fruntea sau pieptul şi face dificilă alimentarea, somnul şi activitatea zilnică a pacientului. De asemenea poate duce la depresie.Medicaţia utilă este reprezentată de: analgezice opioide, antidepresive triciclice, gabapentin.

Nevralgia poate fi însoţită şi de **prurit postherpetic** care nu răspunde la antihistamince.

Hemipareza controlaterală la cei cu herpes oftalmic, datorită invaziei arterelor cerebrale mari de către virus cu producerea de tromboze vasculare şi hemoragii; tulburări de auz şi echilibru în zosterul localizat pe traiectul nervului facial.

Leziuni oculare în zosterul oftalmic: uveită, keratită, conjunctivită, paralizii ale muşchilor oculari, retinită care poate evolua cu necroză retiniană rapidă la pacienţii HIV cu depleţie de CD4.

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza datelor:

1. epidemiologice (epidemie de varicelă, contact infectant cu un bolnav cu varicelă sau herpes zoster);
2. clinice (dureri cu distribuţie la nivel de dermatom şi aspectul erupţiei veziculoase);
3. paraclinice:
   a) depistarea virusului prin PCR;
   b) imunofluorescenţa (IF) directă şi indirectă, pentru determinarea antigenului viral din lichidul veziculelor cutanate (metodă rapidă, cu rezultate în câteva ore), coroborate cu diagnosticul serologic: RFG, hemaglutinarea, anticorpii fluorescenţi la antigenul de membrană (FAMA) sau ELISA;
   c) izolarea VVZ în culturi de celule, dificil de efectuat.

Diagnosticul diferenţial se face prin excluderea unor afecţiuni ca:

- impetigo cu streptococ betahemolitic de grup A;
- herpes simplex zosteriform;
- dermatita herpetiformă Duhring-Brocq;
- eczema acută cu dispoziţie liniară;
- erizipel;
- înţepături de insecte.

Tratament. Are ca obiective:
- combaterea durerii şi inflamaţiei;
- prevenirea infecţiilor secundare;
- evitarea complicaţiilor (algiile postzosteriene).

Tratamentul general: se recomandă a se administra cât mai precoce de la debutul bolii, şi utilizează:
- antivirale
    - aciclovir 2-3 g/zi;
    - valaciclovir (Valtrex) cp 500mg; 3g/zi;
    - brivudin (Helpin) cp 125mg; 500mg/zi;
    - rodilemid, fiole 10ml; 1f/zi.

  Durata tratamentului este în medie 7-10 zile.
- antiinflamatoare–steroidiene (prednison 30mg/zi, în cure scurte pentru prevenirea algiilor postzosteriene),nesteroidiene(de tipul fenilbutazonă, indometacin, diclofenac), administrate per os sau sub forma de supozitoare;
- analgezice: aspirina tamponată, algocalmin, paracetamol;
- antibioterapia: se utilizează curativ numai în caz de suprainfecţie şi preventiv în formele grave la imunodeprimaţi;
- medicaţia adjuvantă: vitaminoterapie grup B, cimetidină, interferon leucocitar;
- medicaţie deprimantă a SNC: neuroleptice (clorpromazină, levomepromazină), anticonvulsivante (carbamazepină), antidepresive triciclice (amitriptilină, doxepină).

Tratamentul local constă în aplicaţii locale de:
- creme, unguente sau soluţii care conţin antivirale: aciclovir 5% (Zovirax, Euvirox, Avyclor); foscarnet sodic 20%; moroxidin (Herpestop);
- pudraje cu talc sulfamidat 20% sau pastă cu apă;
- badijonări cu coloranţi (violet de genţiană);
- antibiotice şi epitelizante.

Pentru algiile post zosteriene se recomandă:
- infiltraţii subcutanate cu xilină 2% şi triamcinolon;
- injecţii intradermice cu apă distilată pe traseul durerii;
- aplicaţii topice cu capsaicină 0,025%;
- vibromasaje; acupunctură; radioterapie antiinflamatoare.

II.5. SCARLATINA

Scarlatina este o boală infecţioasă acută, contagioasă, endemo-epidemică caracterizată clinic prin febră, anginã, exantem caracteristic, urmat de descuamaţie.

Agentul etiologic: ***streptococ β-hemolitic grup A,*** orice tulpină care eliberează toxinele eritrogene A, B şi C.

Epidemiologie. Sursa de infecţie este reprezentată de purtători de streptococ β-hemolitic grup A producători de toxină eritrogenă,bolnavi cu anginã streptococică sau cu scarlatinã.

Calea de transmitere: directă, pe cale aerogenă prin intermediul picăturilor Flugge sau indirectă,prin obiecte proaspăt contaminate,alimente (lapte).

Poarta de intrare - orofaringe, leziuni tegumentare, plăgi chirurgicale, infecţii puerperale (post-partum sau post-abortum) unde are loc:

- multiplicarea agentului patogen dând un proces inflamator: angina-eritematoasă, eritemato-pultacee, pseudomembranoasă;
- eliberarea de toxină eritrogenă local => difuzează în organism şi determină sindromul toxic: febră, cefalee, fenomene digestive, erupţie scarlatiniformă!

  ↓

  descuamarea straturilor superficiale ale tegumentului;
- sindrom septic: extindere loco-regională, bacteriemie, septicemie;
- sindrom toxic:miocardită, nefrită, hepatită, artralgii (artrită), "encefalită", şoc toxic.
- sindrom alergic: RAA, glomerulonefrită difuză, eritem nodos, polimorf, peteşii, purpură.

Receptivitatea la boală este rară sub 3 ani, maximă între 5-15 ani, predominant la sexul masculin. Mortalitatea este foarte scazută, mai ales la copii sub 5 ani.

Distribuţia geografică: universală.

Sezonalitate: toamna, iarna, început de primăvară.

Imunitatea este de lungă durată, antibacteriană, specifică tipului de toxină eritrogenă.

Patogenie. În patogenia scarlatinei se implică mai multe mecanisme: septic, toxic şi imuno-alergic (autoimun).

Mecanismul septic. La poarta de intrare, streptococul aderă de celulele epiteliale ale mucoasei faringiene (prin intermediul proteinei M şi a acidului lipoteichoic); la acest nivel se multiplică, realizând fenomene inflamatorii de diferite intensităţi (expresie a gradului de multiplicare al streptococului); aceste fenomene inflamatorii sunt exteriorizate clinic prin enantemul bucal.

Sub acţiunea hialuronidazei, infecţia difuzează în ganglionii limfatici sateliţi, constituindu-se adenite. În urma diseminării prin contiguitate, pot apare, concomitent: sinusite, otite, adenoidite sau chiar sepsis(diseminare hematogenă).

Mecanism toxic: streptococul (în stare de lizogenitate), eliberează toxina eritrogenă(la nivelul porţii de intrare); aceasta disemineză pe cale hematogenă, fiind responsabilă de apariţia:

• febrei (efect pirogen);

• erupţiei (efect capilarotoxic cu lezarea endoteliului vascular);

• leziunilor toxice; miocardice (miocardita toxică), hepatice (hepatita toxică), articulare (reumatism toxic), renale (glomerulonefrita acută „în focar").

***Mecanism imuno-alergic (autoimun)*:** complicaţiile poststreptococice pot fi: RAA, glomerulonefrita acută difuză, eritem nodos, eritem polimorf, coree; apar frecvent la 14 - 21 zile de la debutul scarlatinei.

În explicarea apariţiei acestor complicaţii, există mai multe ipoteze:

- polizaharidul C şi proteina M, actionează direct asupra anumitor ţesuturi, la nivelul cărora rămâne fixată (inducând leziuni) timp îndelungat;
- polizaharidul C, împreună cu peptidoglicanul, formează un complex care determină leziuni la nivelul valvelor cardiace şi miocardului, un efect similar avându-l proteina M care ar avea similitudini cu sarcolema fibrei musculare.

Cea mai acceptată ipoteză este cea a mecanismului imun, conform căruia între structurile antigenice ale streptococului şi structurile unor ţesuturi (endocard, fibra musculară, membrana bazală a glomerulului), există similitudini antigenice, datorită cărora apar reacţii încrucişate cu formarea unor complexe imune antigen-anticorp, care se depun la nivelul ţesuturilor amintite mai sus şi induc apariţia leziunilor.

Tablou clinic

***Incubaţie*:** 3-6 (1-10) zile

Debut: brusc, uneori brutal cu: febră, frisoane rar, cefalee, fenomene digestive: greţuri, vărsături, cu sau fără dureri abdominale, odinofagie cu disfagie intense.

Examen obiectiv: hiperemie faringiană aprinsă, delimitată, amigdale tumefiate cu sau fără exsudat purulent, adenopatie submandibulară, limbă saburală. Bolnavul are un facies caracteristic cu paloare perioralã ce contrastează cu roşeaţă pometilor obrajilor, facies cunoscut sub numele de "masca Filatov"sau "faţa palmuită".

Perioada de invazie (preeruptivă): 36-48 ore – persistă această simptomatologie.

Perioada de stare (de erupţie): se instaleză în maxim 48 ore de la debut. Persistă febra şi starea generală alterată.

Patognomonic pentru diagnosticul scarlatinei este apariţia **exantemului** (erupţiei) scarlatiniforme (Anexa 1, fig. 5):

- are un caracter centrifug, respectă faţa (cu excepţia persoanelor de culoare, la care este prezent şi la nivelul feţei), este simetric, nu lasă zone de tegument indemn şi este alcătuit din micropapule (cât un vârf de ac) pe un pat eritematos difuz, care dispar la digitopresiune;
- mai pot fi erupţii hemoragice, miliare, maculo-papulare;
- erupţia este mai intensă pe partea flexorie a membrelor, pe trunchi (pe flancuri), plicile de flexiune (axilare, inghinale, poplitee); semnul Pastia - dungi hemoragice orizontale pe piele în plicile de flexiune;

- la palpare erupţia este rugoasă şi tegumentul uscat;
- exantemul este pruriginos cu urme de grataj;
- durează 3-5 zile, după care dispare treptat aspectul eritematos (în ordinea apariţiei), persistând însă rugozitatea tegumentului.

Concomitent, bolnavii pot prezenta tahicardie, tendinţa la scăderea tensiunii arteriale, oligo-anurie (mai ales în formele grave).

Fenomenele inflamatorii din cavitatea bucală şi faringe se amplifică, apărând ***enantemul*** care consta în ***angina*** "roşie" sau eritemato-pultacee, bine delimitată la nivelul amigdalelor şi stâlpilor faringieni, cu aspect „în flacără".

Modificările limbii - ***„ciclul lingual"*** sau al glositei exfoliative (Anexa 1, fig. 6):

- în prima zi limba este acoperită cu depozit sabural alb („limbă de porţelan");
- a 2-3 zi-depozitul alb se detaşează de pe limbă, de la vârf spre bază ("V-ul lingual");
- a 5-7 zi „limbă zmeurie" (roşie cu papilele proeminente);
- a 10-12 zi - limba se reepitelizează luând aspectul de "limbă lacuită" sau "limba de pisică";
- a 14-15 zi - aspect normal.

Perioada de descuamaţie(convalescenţa): după 7-15 zile de la debutul bolii:

- starea generală se remite treptat, astenie, fatigabilitate, subfebrilitate trecătoare;
- descuamare furfuracee pe trunchi şi în lambouri („deget de manuşă") la nivelul palmelor şi plantelor care durează 7-10 zile, pielea reparându-se fără urme, limba „lăcuită", rest de semn Pastia, scădere a capacităţii de apărare la infecţii pentru 7-14 zile.

Recăderile şi reîmbolnăvirile sunt posibile:

- recăderile constau în reapariţia simptomelor in primele 6 săptămani de convalescenţă (datorită,de regulă reinfecţiei cu acelaşi tip de streptococ);
- reimbolnăvirile-după luni sau ani de la prima îmbolnăvire,datorate unei noi infecţii cu streptococ betahemolitic; apar mai ales la cei trataţi cu antibiotice.

Forme clinice. Formele clinice se clasifică:

- după poarta de intrare:
  - forma clasică de scarlatină (cu poartă de intrare oro-faringiană);
  - scarlatina chirurgicală sau puerperală (cu poartă de intrare o plagă chirurgicală). În scarlatina chirurgicală, bolnavii nu prezinta angină şi ciclul limbii, ci numai erupţia caracteristică şi eventual fenomene supurative la poarta de intrare.
- după gravitatea evoluţiei clinice:
  - forma frustă (cea mai frecventă, cu debut estompat, exantem

discret, dar cu enantem caracteristic);

- forme grave în variantele:forma gravă toxică (cu manifestări toxice grave,toxemie severă şi erupţie hemoragică/cianotică) şi forma gravă septică (când există diseminare sistemică a streptococului, cu angina ulcero-necrotica şi adenita submaxilară).

Forma tipică clasică este rară în zile noastre. Predomină formele atipice uşoare, uneori nesesizate de părinţii copiilor. Aceşti copii sunt expuşi la complicaţii ulterioare în absenţa tratamentului.

Diagnostic pozitiv:

- Date epidemiologice: contact cu pacienţii cu angine, scarlatină sau purtători de streptococ beta-hemolitic grup A.
- Date clinice: sindrom infecţios, ciclul limbii prezent, erupţie care respectă faţa, simetrică, cu caracter micropapulos.
- Date de laborator:
  - VSH crescut, proteina C reactivă pozitivă,fibrinogen crescut;
  - leucocitoză crescută cu neutrofilie;
  - exsudat faringian – evidenţiază streptococul beta-hemolitic grup A;
  - determinarea titrului ASLO (în dinamică), la 10 zile şi la 21 de zile de boală; o creştere de cel puţin 4 ori este semnificativă;
  - imunofluorescenţă indirectă (evidenţiază Ac specifici).

Diagnostic diferenţial:

- alte boli eruptive: rubeola (nu există febră mare,erupţie la nivelul feţei, adenopatii generalizate), rujeola (debut gradat, catar oculo-nazal, tuse, erupţii eritemato-maculoase), mononucleoza infectioasă:
- alte cauze infecţioase de angină: virusul herpes simplex, virusul *Coxsackie*, adenovirusuri, virusul Epstein-Barr, *Corynebacterium diphterie*;
- alergie postmedicamentoasă (nu există ciclul limbii, contact cu un medicament)
- erupţii toxico-alergice;
- boala Kawasaky (sindrom cutaneo-mucos ganglionar)-vasculita acută multisistemică,de etiologie necunoscută,caracteristică copiilor sub vârsta de 5 ani. Tabloul clinic nu este patognomonic, iar încadrarea bolnavului în acest diagnostic presupune prezenţa a 5 dintre următoarele 6 semne clinice principale:
  - febră de etiologie necunoscută,care durează mai mult de 5 zile şi nu se remite după administrarea de antibiotice.
  - modificări ale gurii şi mucoasei bucale:
    - hiperemie mucoasă difuză,buze fisurate;
    - limba roşie cu papile proeminente;
    - roşeaţă difuză a faringelui şi obrajilor.
  - conjunctivita bilaterală neexudativă.
  - eritem polimorf al trunchiului (rash, exantem morbiliform sau scarlatiniform); niciodată vezicule sau cruste.

- modificări ale extremităţilor:
  - roşeaţa palmelor şi plantelor,în prima săptămână;
  - edem indurativ al mâinilor şi picioarelor;
  - descuamaţie membranoasă a degetelor, în faza de comvalescenţă.
- Adenopatie acută nesupurativă cervicală(1,5 cm sau peste).

Alte semne şi simptome semnificative: cardita (miocardită, pericardită), diaree, dureri abdominale, artralgie şi artrita, meningita septică, uveita, laringita supraglotică.

Complicaţii. Complicaţiile scarlatinei pot surveni:

- precoce, fiind:-septice (otită, adenită, otomastoidită, sinuzită, flegmon amigdalian sau de planşeu bucal); toxice (miocardită, hepatită, nefrită, şoc toxic, encefalită).
- tardive, alergice: RAA, glomerulonefrită acută difuză, eritem nodos, eritem polimorf, coree.

Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică se manifestă clinic prin febră, hematurie, edeme, HTA, sindrom inflamator prezent, examen sumar de urină modificat (prezenţa hematiilor şi proteinelor), retenţie azotată. Apare după un interval de 2-3 săptămâni de la infecţia streptococică, timp în care se formează complexe circulante antigen-anticorp ce se fixează pe membrana bazală glomerulară. Majoritatea pacientilor se recuperează complet, unii pacienţi putând dezvolta glomerulonefrită cronică şi în final insuficienţă renală.

Reumatismul articular acut - manifestat clinic prin:febră, poliartrită migratorie nonsupurativă (roseaţă, caldură, tumefacţie, durere, impotenţă functională, ce afectează în special articulaţiile mari-genunchi, coate, glezne, pumn), coreea reumatică Sydenham (mişcări involuntare de mimică facială, trunchi şi extremităţi, cu ataxie, incoordonare motorie, hipotonie musculară şi tulburări de comportament), cardită (manifestată prin miocardită, endocardită sau pancardită), noduli subcutanaţi Meynet (nedureroşi, formaţiuni nodulare dure, rotunde, de 0,5-2 cm), iar biologic prezenţa unui sindrom inflamator. Uneori sunt prezente numai o parte dintre semnele şi simptomele de mai sus,

Prognostic: favorabil, mortalitate 0,01%.

Tratament. Scarlatina face parte din bolile care necesită internare obligatorie, declarare epidemiologică nominală şi izolare minimum 7 zile.

Tratament igieno-dietetic:

- izolare şi repaus la pat în spital cel puţin 7 zile;
- regim alimentar: hipoproteic în cazul complicaţiilor renale intrainfecţioase.

Tratament etiologic:

Pentru persoanele care nu sunt alergice la penicilină, tratamentul de elecţie a rămas cu Penicilina G injectabil (de preferat), sau penicilina V, oral timp de 7 - 10 zile, urmat de benzatin penicilină, o doză pe săptămână, 3 săptămâni consecutiv.

Dozele de penicilină ce pot fi utilizate sunt:

- copil: Penicilina G inj. 50.000 UI/Kgc/zi, i.m. sau i.v. , în 3-4 prize sau Penicilina V 100.0000 UI/Kgc/zi, oral în 3 - 4 prize, cu o oră înainte de masă sau la 2 - 3 ore după mese.
- benzatin penicilina se administrează o dată pe săptămâna în doză de: 600.000 UI i.m. la copilul cu G < 25 Kg sau 1.200.000 U.I. la copilul cu G > 25 Kg şi adult.
- în caz de alergie la penicilină se pot utiliza alte antibiotice active pe streptococul beta-hemolitic de grup A, putându-se folosi:
- macrolide (eritromicină: 30-40 mg/kgc/zi, claritromicină: 2 x 250 mg/zi) - 10 zile;
- asocierea Amoxicilinei + acid clavulanic (Augmentin);
- cefalosporine de generaţia a II-a.

Tratament patogenetic: forme severe, hipertoxice

- corticoterapie: Prednison 1 mg/kgc/zi timp de 10-14 zile, sub control clinic şi ECG;
- imunoglobuline, i.v.

Tratament simptomatic:

- antipiretice (paracetamol, aspirină, metamizol = algocalmin);
- antiinflamatorii: ibuprofen, paracetamol;
- antialgice: algocalmin;
- vitamine.

Capitolul III
BOLI CU POARTĂ DE INTRARE RESPIRATORIE

III.1. INFECŢII ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

Infecţiile căilor respiratorii au importanţă deosebită, datorită incidenţei crescute, a contagiozităţii ridicate, diversităţii etiologice şi complicaţiilor prin suprainfecţii.

Infecţiile căilor respiratorii se clasifică în: infecţii ale căilor respiratorii superioare, mijlocii şi inferioare (tabel 3.1).

Tabel 3.1. *Infecţiile respiratorii acute*

Tablou clinic		**Etiologie**
Tractul respirator superior - rinoree - faringe congestiv - exudat purulent	- rinită - rinofaringită - anginã	Rinovirusuri 90% Rinovirusuri 3%+ Coronavirusuri Adenovirusuri Enterovirusuri *v. Ebpstein Barr*, Streptococ B. difteric
Tractul respirator mijlociu - tuse - disfonie - dispnee	- laringită - epiglotită - laringită subglotică	B. difteric v. paragripale *H. influenzae* v. scinţial respirator v. gripale v. paragripale
Tractul respirator inferior - tuse - dispnee - raluri - bronşice - crepitante -bătăile aripilor nasului - tahipnee - cianoză	- traheobronşită bronşiolită - pneumonii interstiţiale - bronhopneumonia - pleurodinia	v. gripal v. scinţial respirator v. rujeolic, v. gripal B v. paragripale *Mycoplasma*, adenovirus, v. gripal, v. scinţial respirator, *Coxiella burnetti*, pneumococ *Chlamidii*, BGN, *Legionella*, stafilococ, *M.tuberculosis.*, *Histoplasma* enterovirusuri

Infecţiile tractului respirator superior

Rinita acută (coriza) sau guturaiul. *Incubaţia* este de 2-4 zile, *debutul* cu catar nazal (obstrucţia nazală, strănut, rinoree apoasă) în absenţa febrei. Etiologia este predominată de rinovirusuri (90%).

Rinofaringita acută – apare mai frecvent la copii, în sezonul rece. *Incubaţia* este de 2-3 zile, *debut* cu febră, obstrucţie nazală, strănut, rinoree apoasă, adenopatie submaxilară.

Etiologia este reprezentată de: rinovirusuri, adenovirusuri, coronavirusuri, virusuri gripale, paragripale, virusul scinţial respirator, enterovirusuri.

Angina- interesarea faringo- amigdaliană poate fi de etiologie virală, dar frecvent şi bacteriană.

Infecţiile tractului respirator mijlociu

Laringita. Laringita reprezintă extinderea edemului inflamator la corzile vocale, epiglotă şi faringe, cu îngustarea căilor respiratorii. Este frecventă la copii (subglotite edematoase).

Etiologie: virusurile paragripale 1, 2 (crupul paragripal), virusul sinciţial respirator, adenovirusuri, bacilul difteric (laringita subglotică).

Clinic, se poate însoţi de traheită sau traheobronşită. Începe după o rinită, cu voce răguşită, tuse lătrătoare, coriză şi/sau tiraj în formele severe.

La copilul mic, în câteva ore, se trece de la faza disfonică la cea dispneică sau direct la faza asfixică, faţă de laringita difterică în care evoluţia este mai lentă (2-3 zile) şi însoţită de stare toxică.

La copilul mare şi adult, laringita virală se manifestă în formă disfonică..

Epiglotita acută

Etiologie: H.influenzae tip B are *tablou clinic* dramatic cu risc letal în 25% din cazuri. Apare la copii sub 5 ani şi în cadrul septicemiei, cu stare generală gravă, toxică, cu hiperpirexie, dureri faringiene spontane. Obstrucţia severă a căii aeriene poate apare cu asfixie.

Diagnosticul se pune prin laringoscopie: epiglota apare roşie şi mărită de circa 10 ori, ca o cireaşă la baza limbii, iar corzile vocale sunt normale. Un semn sugestiv pentru diagnostic este ameliorarea parţială a dispneei prin împingerea limbii înainte (această manevră lărgeşte căile aeriene).

Tratament: spitalizarea este necesară pentru majoritatea cazurilor, deoarece obstrucţia căilor aeriene poate surveni rapid, necesitând intubaţie endotraheală sau traheostomie mai ales în epiglotita acută, în care se va recurge obligatoriu şi la antibioterapie, de preferat cu cloranfenicol, din cauza apariţiei de tulpini de *H. influenzae* rezistente la ampicilină.

Traheobronşita. *Etiologia* este predominant traheobronşitelor.

Clinic, traheobronşita apare după rinofaringita acută cu: jenă retrosternală, tuse seacă dureroasă, chintoasă, apoi tuse umedă (spută seromucoasă sau mucopurulentă), cu durata de 7-10 zile.

La bolnavii cu BPOC şi tabagism cronic, evoluţia este prelungită.

La sugar şi copilul mic, virusul sinciţial respirator şi v. paragripale produc *bronşiolite capilare* (catar sufocant), manifestat prin: febră, tuse, wheezing, dispnee, hipoxemie, cianoză cu evoluţie severă către insuficienţă respiratorie acută.

Infecţiile tractului respirator inferior. Pneumonii

Pneumonia acută infecţioasă

Definiţie. Procese inflamatorii acute ale parenchimului pulmonar, alveolar şi/sau interstiţial, produse de diferiţi agenţi patogeni (tabel 5).

În ultimele decenii au avut loc modificări în spectrul etiologic al pneumoniilor infecţioase: a crescut incidenţa pneumoniilor nebacteriene, ajungând aproape egală cu cea a pneumoniilor bacteriene; a scăzut incidenţa pneumococului, stafilococului auriu şi bacililor gram negativi (BGN).

Tabel 3.2. *Agenţi etiologici ai pneumoniilor acute*

Germeni	**Frecvent implicaţi**	**Rar implicaţi**
Bacterii	*Str. pneumoniae, S.aureus,* BGN (*H. influenzae, Klebsiella pneumoniae, E.coli, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Legionella pneumophila)* Bacterii anaerobe (*Bacteroides, Fusobacterium, Peptococcus,* peptostreptococi)	*Branhamella catarrhalis, Acinetobacter, Actinomyces, Nocardia,* *Proteus, Salmonella, Streptococcus pyogenes* *Yersinia pestis*
Virusuri	*La copii*: - *virusul sinciţial respirator* - *v. paragripale, v. gripale* - adenovirusuri (tip 4, 7) *La adulţi*: - *v. gripal*	adenovirusuri (tip 1,2,3,5) v. rujeolic, v. *varicelo-zosterian, v. Herpes simplex, v. citomegalic* rinovirusuri
Mycoplasme	*Mycoplasma pneumoniae*	
Chlamydii	*Ch. Psittaci* *Ch. pneumoniae* (TWAR)	Ch. trachmomatis (pneumonii la nou-născut)
Rickettsii	Coxiella Burnetti (febra Q)	
Mycobacterii	*M. tuberculosis*	Micobacterii atipice, *M. Kansasii, M. avium*
Fungi	*Candida* *Aspergillus*	*Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum*
Protozoare	*Pneumocystis carinii*	
Metazoare	*Ascaris lumbricoides* *Strongyloides stercoralis*	

Pneumoniile bacteriene reprezintă 2/3 din totalul cazurilor. În ultimul timp a crescut mult numărul pneumoniilor cu Mycoplasma, stafilococ, BGN şi cu fungi.

Pneumonia lobară sau segmentară, produsă de obicei de pneumococ, afectează lobii inferiori, mai des drept, cu evoluţie în 4 stadii: *stadiul congestiv* (alveolita difuză), *hepatizaţie roşie, hepatizaţie cenuşie* şi *resorbţie* (sau hepatizaţie galbenă în pneumoniile cu abcedare). Este determinată de *Str. pneumoniae* şi este mai frecventă la bărbaţi şi vârsta adultă. Sursa de infecţie este *endogenă* (infecţia căilor respiratorii superioare) şi *exogenă* (prin picături Flügge).

Boala apare preferenţial în sezonul rece, mai frecvent în epidemiile de gripă şi la subiecţii imunodeprimaţi.

Tablou clinic. Debut brutal, cu frisoane, febră, dureri pleurale şi tuse productivă, cu spută ruginie. La alcoolici şi vârstnici pot apare agitaţie psihomotorie, delir sau torpoare, somnolenţă. Apare congestia obrazului şi/sau herpes labial. *Stetacustic*: se constată suflu tubar şi raluri crepitante, *radiologic:* semne de condensare pulmonară şi, uneori, pleurezie seroasă sau purulentă.

Examen laborator: cultivarea Str. pneumoniae din spută, *hemocultura* pozitivă (în 33% din cazuri).

Tratament: Penicilină (2-4 mil. UI/zi) sau eritromicină la alergici.

Complicaţii: sunt rare, pleurezie seroasă, mai rar purulentă, meningită, pericardită.

Bronhopneumonia este produsă de stafilococ, streptococ, BGN: constă din focare de alveolită abcedate în jurul unor bronhii mici, cu conţinut purulent.

Pneumonia cu stafilococ survine după rujeolă, viroze respiratorii, tuse convulsivă, iar la adult după gripă sau în cursul septicemiei stafilococice. *Radiologic:* bronhopneumonie cu bule mari, de câţiva centimetri diametru care pot da pneumotorace şi empiem, sau abcese la distanţă. *Tratament*: peniciline de tip M, eritromicină, gentamicină, rifampicină, cefalosporine.

Pneumonia cu BGN (*H. influenzae, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Ps. aeruginosa* ş.a.) se produce la extreme de vârstă şi la taraţi, asociind la tabloul clinic menţionat semne determinate de endotoxine: colaps vascular sau şoc, icter, insuficienţă renală acută, tulburări de coagulare.

Terapia se face cu ampicilină, cloramfenicol, carbenicilină, în asociere cu aminozide sau cu ureidopeniciline, cefalosporine de generaţia a III-a sau cu fluorochinolone.

Pneumonia cu H. influenza*e* este întâlnită la adultul peste 50 de ani, la bolnavii cu BPOC sau după infecţii virale. Debutul este insidios, dar boala se agravează progresiv, spre bronhopneumonie, adesea complicată cu empiem.

Pneumonia cu Klebsiella pneumoniae este rară şi severă, localizată mai ales în lobul superior drept. Debutul este brusc, cu febră, junghi violent şi tuse cu expectoraţie purulentă sau hemoragică. Evoluează frecvent spre abces pulmonar, empiem, supuraţie cronică. Radiologic are imagine de „bloc negru".

Pneumonia cu Legionella pneumophila (boala „legionarilor").

Etiologie. Legionella este un bacil Gram negativ cu 6 serotipuri, *L. pneumophila*

fiind serotipul 1, cea mai frecventă. A fost descoperit în 1976, într-o izbucnire epidemică cu impresionantă letalitate printre participanţii la un congres al foştilor combatanţi din „Legiunea americană". Bacilul se găseşte în noroi şi în ape cu alge verzi-albastre.

Răspândirea este prin picături, mai rar de la bolnav sau purtător şi mai frecvent prin sistemele de aer condiţionat. Este mai frecventă la bărbaţi de vârstă medie, fumători, băutori sau cu tare organice.

Tabloc clinic. Debut cu febră, frison, junghi toracic, tuse, dispnee, vărsături, diaree şi confuzie, amnezie, afazie, tulburări cerebeloase şi paralizii. Formele severe dezvoltă nefrită interstiţială cu insuficienţă renală.

Diagnostic - laborator: radiografia (iniţial, apare infiltrat ca o pneumonie lobară, care se extinde spre bronhopneumonie); *hematologic* (leucocitoză, polinucleoză, hiponatremie, disfunţie hepatocelulară); *serologic* (evidenţierea germenilor prin anticorpi fluorescenţi sau spută -rar).

Tratament: iniţial Eritromicină i.v. ± rifampicină, apoi numai eritromicină – 2-4 săptămâni sau fluorochinolone.

Pneumonia cu anaerobi.

Etiologie: bacili gram negativ (*Bacteroides, Fusobacterium,* Coci gram negativ – *Veillonella* -, Coci gram pozitiv – *Peptococcus,* Peptostreptococcus).

Sunt de obicei mixte (polimicrobiene) şi se produc prin aspirarea florei oro-nazo-faringiene în bronhii şi pulmon şi apar la imunodeprimaţi etc.

Tablou clinic – de pneumonie bacteriană severă.

Tratament – asociere Penicilină G 4-6 mil./zi +Metronidazol 2-3 g/zi; Cloramfenicol, Augmentin, Ciprofloxacin.

Pneumonia virală (interstiţială)

După predominanţa procesului inflamator, pneumoniile sunt interstiţiale sau alveolare, adesea însă şi cu afectarea simultană a bronhiilor. Expresiile anatomo-clinice sunt de: *pneumonie interstiţială, pneumonie lobară* sau *segmentară,* sau *bronhopneumonie*. După terenul pe care survin, pneumoniile pot fi: *primare* (la organisme anterior sănătoase) sau *secundare* (în cadrul unei boli sistemice sau unei leziuni anterioare pulmonare).

Definiţie. Inflamaţia predominantă a interstiţiului pulmonar cu infiltrate limfo-monocitare şi macrofage, mai ales peribronhovascular şi perilobular, rezultând atelectazii.

Etiologie: adenovirusuri, virusuri gripale, paragripale şi virusul sinciţial respirator (la sugar).

Tablou clinic. Debut insidios, fără semne de severitate, cu febră fără frison şi tuse seacă, cefalee intensă şi leucopenie.

Examen de laborator: - radiologic (infiltrate unice sau multiple micro- sau macronodulare mai ales perihilare);

- *examen bacteriologic* (cultura sputei, aspiraţie bronşică, hemocultură, cultura lichidului pleural).

Tratament. Nu există antibioticoterapie.

Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae

Etiologie. Mycoplasma pneumoniae este un microorganism aflat la graniţa dintre bacterii şi virusuri, lipsit de perete celular, rigid, cu afinitate crescută pentru mucoasa respiratorie unde produce leziuni distructive. Pneumoniile cu mycoplasma reprezintă peste 50% din pneumoniile interstiţiale şi aproximativ 205 din totalul pneumoniilor. Determină frecvent infecţii ale căilor respiratorii superioare (rinofaringită, sinuzite, timpanite buloase) şi mai rar pneumonii. Afectează cu predilecţie copiii, adolescenţii şi tinerii. Boala survine în mici focare epidemice în colectivităţile de copii şi tineri, mai ales în sezonul rece. calea de transmitere este aerogenă, contagiozitatea fiind redusă.

Tablou clinic: de pneumonie interstiţială. *Incubaţia* 7-21 zile, *debut* cu disfagie, tuse uscată apoi umedă şi mucosanguinolentă. Deseori prezintă manifestări extrapulmonare: localizare cutanată (eritem polimorf), localizări neurologice, localizări digestive etc. (apar prin mecanism imunologic).

Radiologic: infiltrate reticulo-nodulare uni- sau bilaterale. Rareori apar opacităţi lobare/segmentare sau revărsat pleural.

Biologic: leucocitoză cu polinucleoză (50% din cazuri); VSH mult crescut; prezenţa aglutininelor la rece (în 50-70% din cazuri) care este evocatoare pentru etiologie la un titru mai mare de 1/64.

Evoluţia este benignă şi autolimitantă cu vindecare spontană în 2-4 zile săptămâni.

Complicaţiile (rare):

- Pleuropulmonare: detresă respiratorie acută, pleurezii serofibrinoase;
- Extrapulmonare: hematologice (anemii hemolitice, purpură trombocitopenică); neurologice (meningite, encefalite, mielite transverse, neuropatii periferice); cutanate (eritem polimorf, sindrom Stevens Johnson, eritem nodos, erupţii); cardiace (mio- sau pericardie); artrite; renale (glomerulonefrite); digestive (hepatite, pancreatite); sindrom febril prelungit cu sau fără adenohepato-splenomegalie.

Diagnosticul etiologic: serologic - RFC (titru izolat peste 1/64 sau o creştere de 4 ori a titrului între două determinări succesive), *cultură* din secreţiile bronşice (lavaj bronhoalveolar).

Tratament: Etiologic: macrolide: Eritromicina (30-50 mg/kgc/zi), roxitromicină (300 mg/zi); alte antibiotice active: doxiciclina, rifampicina, cloramfenicol. Tratamentul durează 10-15 zile.

Pneumonii cu Chlamydii

Etiologie. Chlamidiile sunt microorganisme la graniţa dintre bacterii şi virusuri, parazite intracelulare care posedă perete propriu, care afectează mai frecvent adulţii tineri. Ele sunt împărţite în trei specii:

Ch. Trachomatis care determină trahomul şi unele afecţiuni venerice.

Ch. psittaci are rezervor aviar: păsări exotice (papagali, canari) şi păsări domestice (raţe, curcani, porumbei, găini). Boala are caracter profesional, afectând

persoanele care vin în contact cu păsări. Boala transmisă de papagali se numeşte psittacoză, iar cea transmisă de alte păsări se numeşte ornitoză. Transmiterea interumană este excepţională.

Ch. pneumoniae (tulpina TWAR) are rezervor uman şi transmitere interumană pe cale aeriană, determinând pneumoniile interstiţiale.

Tablou clinic:

- *Ch. psittaci* determină un tablou de pneumonie interstiţială cu: *incubaţie* 1-2 săptămâni; *debut* pseudogripal cu cefalee intensă; mialgii intense; angină şi manifestări extrapulmonare (vasculită multivisceralã; splenomegalie).
- *Ch. pneumoniae* determină frecvent infecţii ale căilor respiratorii superioare şi mai rar pneumonii interstiţiale însoţite de angină, cu evoluţie trenantă.

Radiologic: iniţial apare un aspect de pneumonie interstiţială, iar după o săptămână - opacităţi sistematizate, cu aspect de „geam mat".

Biochimic: creşterea TGP.

Evoluţia este de obicei trenantă, cu convalescenţă prelungită.

Forme clinice: uşoare pseudogripale şi forme *severe* pseudotifoidice.

Complicaţii: pulmonare (insuficienţă respiratorie acută) şi *extrapulmonare* (pericardite, miocardite, meningite, encefalită, poliradiculonevrită, hepatonefrită).

Diagnostic pozitiv: epidemiologic (contact cu păsări); *clinic* evoluţie trenantă, cefalee intensă, absenţa răspunsului la betalactamine); *laborator – serologic* (RFC, imunofluorescenţă indirectă).

Tratamentul etiologic: tetraciclina (3 g/zi), timp de 10-15 zile sau doxiciclina (200 mg/zi), aceeaşi durată. Alte antibiotice active: eritromicină 30 mg/kgc/zi, ciprofloxacină – 1,5 g/zi, cloramfenicol – 3g/zi.

Pneumonia cu Coxiella Burnetti (febra Q)

Coxiella Burnetti face parte din familia rickettsiilor – microorganisme la graniţa dintre bacterii şi virusuri, parazite intracelulare, transmise la om prin înţepăturile unor artropode. Ele produc boli febrile cu afectarea vasculară, stare tifică şi exantem. Se deosebeşte de Ricketsii prin transmiterea rareori de la artropode, rezistenţă în mediul exterior şi reacţia Weil felix negativă. Boala are caracter profesional, afectând mai ales agricultorii, veterinarii, zootehniştii, îngrijitorii de animale.

Tablou clinic: pneumonie interstiţială cu: *incubaţia* 10-20 zile; *debut* pseudogripal cu febră, cefalee, mialgii şi artralgii intense; sindrom respirator discret (tuse seacă); evoluţie trenantă; hepatosplenomegalie.

Radiologic: aspect de pneumonie interstiţială. *Biochimic*: creşterea ALAT în majoritatea cazurilor. *Diagnostic serologic* prin RFC.

Evoluţia este spontan favorabilă în 8-15 zile. Uneori are evoluţie trenantă manifestată prin: hepatită cronică granulomatoasă; endocardită subacută.

Complicaţii rare: meningite, encefalite, pericardite, miocardite.

Tratament etiologic: tetraciclina, ciprofloxacina.

Pneumonia cu Pneumocystis carinii. Apare la imunodeprimaţi; *debutul* este progresiv cu febră, tuse seacă, dispnee şi netratată determină insuficienţă

respiratorie. *Radiologic* se evidenţiază: opacităţi nesistematizate (nodulare, interstiţiale, „geam mat"). Poate avea localizări extrapulmonare, pericardită, hepatită. *Tratamentul etiologic* se face cu: trimetoprim-sulfametoxazol timp de 14 zile; pentamidină; pirimetamină (aerosoli); dapsonă + pirimetamină. Tratamentul nespecific cuprinde: corticoterapie, oxigenoterapie, respiraţie asistată, reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică.

III.2. TUSEA CONVULSIVĂ

Definiţie. Este o boală infecţioasă acută, contagioasă, cauzată de bacteria *Bordetella pertussis* şi caracterizată clinic prin accese paroxistice de tuse spasmodică, repetitive, mai frecvente în cursul nopţii, având o evoluţie de câteva săptămâni.

Este una dintre cele mai grave maladii infecţioase a copilului sub 2 ani, în special prin procentul de letalitate destul de ridicat la sugari.

Etiologie. Agentul etiologic al tusei convulsive este *Bordetella pertussis*, fiind izolat pentru prima dată în 1900 de Bordet şi Gengou. Omul este singura gazdă cunoscută pentru *B. pertussis*.

Alte specii ale genului Bordetella includ *B. parapertussis*, care la om este asociată cu o formă de boală respiratorie mai uşoară şi *B. bronchiseptică*, un patogen animal care în rare ocazii poate determina infecţii respiratorii sau oportuniste la oameni.

Bordetella pertussis este un cocobacil gram-negativ mic, imobil,care creşte încet, coloniile fiind evidenţiate după 3-16 zile de creştere la 36ºC pe mediu special, cum ar fi Bordet-Gengou-agar, şi au un aspect reliefat strălucitor cu zone de hemoliză în jurul lor. Prin treceri repetate pe acest mediu, *B. pertussis* trece prin mai multe faze: faza I, cu tulpini virulente şi imunogene, faza a II-a şi a III-a, cu tulpini intermediare şi faza a IV-a, cu tulpini nevirulente, netoxice. Vaccinul se prepară numai din tulpini în faza I.

Factorii de virulenţă produşi de *B. pertussis* sunt numeroşi şi explică gravitatea bolii. Cinci factori sunt codificaţi de locusul genetic *bvg* (*Bordetella virulence genes*) şi sunt sub controlul unor proteine reglatoare care răspund la stimuli externi:

- *hemaglutinina filamentoasă* (FHA) cu rol în adezivitatea bacteriei la cilii epiteliului respirator;
- *toxina pertussis* (PT) – este o toxină A-B; polipeptidul B este ligand la receptori membranari şi mitogen nespecific al limfocitelor T citotoxice şi T supresoare, iar polipeptidul A are triplu efect: activator al adenilat ciclazei membranare, sensibilizare la histamina şi hipersecreţie de insulină;
- *adenilat ciclaza calmodulin-dependenta* – stimulează secreţia epiteliului respirator, îl permeabilizează pentru toxina pertussis şi inhibă funcţiile fagocitelor, inclusiv ale macrofagelor alveolare;

– *toxina dermonecrotică* – termolabilă, determină contracţia fibrelor musculare netede din vasele de sânge şi determină necroza ischemică;
– *hemolizina.*

Codificate de gene din afara locusului *bvg* sunt *fimbriile*, necesare colonizării traheale şi o *citotoxină traheală* care determină ciliostaza, inhibarea sintezei ADN în celulele ciliate şi în final distrugerea celulelor epiteliale traheale. *Lipopolizaharidul* peretelui bacterian contribuie şi el la lezarea celulelor epiteliului respirator. *Aglutinogenele* au rol în ataşarea la epitelii, aglutinogenul K fiind utilizat pentru serotipare. *Căile reglatorii* includ:inhibarea adenilat ciclazei, activarea fosfolipazelor şi activarea canalelor ionice.

Patogenie. *Poarta de intrare* - mucoasa respiratorie; local - inflamaţie catarală; toxina acţionează asupra terminaţiilor nervoase producând excitaţia receptorilor vagali, declanşând reflexul de tuse; centrii respiratorii tusigeni din encefal devin hiperexcitabili, reactionând şi la excitanţi nespecifici. Menţin caracterul spastic al tusei chiar şi după dispariţia toxinei din circulaţie. La sugar centrii respiratori sunt hipoexcitabili - accesele de tuse nu sunt tipice, dar sub formă de apnee. Hipoxia ce se instalează în urma acceselor de tuse spastică determină leziuni degenerative, microhemoragii la nivelul encefalului.

B. pertussis iniţiază colonizarea tractului respirator prin aderarea la celulele epiteliale ciliate, se multiplică în număr mare producând leziuni mucoase locale şi induce tuse paroxistică favorizând astfel expulzia şi transmiterea la contacţi.

O serie de toxine alterează apărarea locală (citotoxina traheală prin inducerea ciliostazei şi adenil ciclaza prin inhibarea fagocitozei) şi produc leziuni tisulare locale (citotoxina traheală şi toxina dermonecrotic), favorizând astfel aportul de substanţe nutritive şi probabil facilitând absorbţia sistemică a toxinei.

Toxina pertussis produce o serie de efecte biologice, incluzând limfocitoza (factorul promotor al limfocitozei), creşterea secreţiei de insulină, ca răspuns la semnalele reglatoare, cum ar fi stimularea β-adrenergică, sensibilizarea la histamina şi serotonina (factorul de sensibilizare la histamină) şi intensificarea anumitor funcţii imune, cum ar fi producerea de anticorpi din clasele IgG şi IgE. Germenul nu pătrunde în sânge, manifestările sistemice caracteristice bolii sunt determinate de PT.

Accesele paroxistice de tuse sunt determinate de acţiunea excitantă a *B. pertussis* asupra terminaţiilor nervoase din căile respiratorii, care declanşează tusea; spasmul musculaturii bronşice dă caracterul spastic al tusei.

Epidemiologie. Tusea convulsivă este răspândită pe întregul glob, mai ales în zonele temperate unde este endemo-epidemică. Frecvenţa bolii este mai mare iarna şi primăvara.

Sursa de infecţie este constituită de omul bolnav şi de purtători, iar transmiterea se face direct, aerogen, cu ocazia tusei.

Contagiozitatea bolii este mare, mai ales în perioada catarală, dar persistă şi în perioada de stare, scăzând apoi treptat. Practic, perioada de contagiune începe la 7 zile de la contactul infectant, menţinându-se timp de 3-4 săptămâni de la

debutul bolii, în cazurile netratate cu antibiotice, şi 8-10 zile, în cazurile în care se aplică precoce terapia cu antibiotice.

Receptivitatea este generală. Sugarii fac boala la primul contact infectant, chiar în primele săptămâni de viaţă, deoarece nu primesc anticorpi (Ig M) transplacentar de la mame imune.

În general, tusea convulsivă este o boală a copilăriei. Majoritatea copiilor fac boala până la intrarea la şcoală, dar sunt persoane adulte sau mai în vârstă, care pot face boala.

Tusea convulsivă lasă o imunitate durabilă. Reîmbolnăvirile sunt posibile, uneori fiind determinate de B. parapertussis.

Simptomatologie clinică. *Perioada de incubaţie* variază între 5 şi 14 zile, dar de obicei este de 7-10 zile. Durata bolii in forma comună, este de aproximativ 6-8 săptămâni.

Perioada prodromală sau stadiul cataral durează 7 – 14 zile. Debutul este insidios, cu semne de catar moderat al căilor respiratorii: tuse necaracteristică, moderată, guturai, indispoziţie, scăderea apetitului. Pulmonar, nu se constată nimic deosebit sau cel mult câteva raluri bronşice. În continuare, caracterul tusei, care rămâne uscată, se modifică şi devine din ce în ce mai spastică, mai frecventă în timpul nopţii şi spre dimineaţă; tusea nu cedează la tratamentul obişnuit. În acest stadiu, bolnavii prezintă o stare generală bună. La copii mici, debutul poate fi şi sub formă de pseudocrup, cu dispnee accentuată şi stridor laringian, care se amendează după câteva zile, rămânând o uşoară răguşeală şi tuse de tip spastic.

Perioada convulsivă (de chinte sau accese de tuse spasmodică) durează 2-4 săptămâni. Accesul are 3 componente: secusa expiratorie, repriza şi expectoraţia. Secusele expiratorii de tuse sunt expiraţii scurte, forţate (prin care se elimină o cantitate mare de oxigen), urmate de o inspiraţie zgomotoasă şi prelungită, profundă, şuierătoare (recuperează parţial aerul expirat), repriza.

Accesul de tuse este prevestit, de mai multe ori, de o senzaţie particulară în gât, care îi solicită să tusească (senzaţie de gâdilitură), alteori, accesul se anunţă printr-o "aură" cu senzaţie dureroasă retrosternală, sufocare, stare de anxietate, căscat ori strănut repetat; bolnavul îşi caută o poziţie de protecţie; poate fi declanşat de stimuli externi, cum ar fi zgomotele puternice şi contactul fizic.

În forma comună de boală, apar până la 20 – 30 de accese de tuse în 24 de ore. Fiecare acces poate fi scurt sau mai lung, de la câteva secunde până la 2-4 minute, cuprinzând uneori 10-15 şi chiar mai multe reprize. Cvintele de tuse sunt mai frecvente şi mai grele în cursul nopţii şi spre dimineaţă (orar nocturn).

În cursul accesului de tuse, faciesul este congestionat, chiar cianotic în accesele prelungite, ochii lăcrimează şi au conjunctivele hiperemiate, uneori cu microhemoragii, salivaţia este abundentă, limba este proiectată în afară şi cu vârful orientat în sus, astfel că se pot produce ulceraţii ale frâului lingual (la sugarul de 6 luni care are doar 2 incisivi inferiori).

La sfârşitul accesului, bolnavul elimină o spută filantă, vâscoasă, sticloasă, asemănătoare albuşului de ou, însoţită uneori de multă salivă sau de conţinut

stomacal. Vărsăturile se pot repeta după fiecare acces de tuse. La copil, mai ales la sugari, un acces de tuse violentă se poate însoţi de convulsii parţiale sau generalizate, cu pierderea urinei şi a materiilor fecale.

Între accese: stare satisfăcătoare, temperatură normală.

În formele severe - excitaţie sau somnolenţă, paliditate, cianoză, acrocianoză, tahicardie, hipertensiune arterială, tulburări de somn.

Perioada de convalescenţă (declin) - numărul şi intensitatea acceselor diminuă treptat, copilul este obosit, slăbit. Caracterul spastic al tusei mai persistă revenind şi în cazul unei infecţii respiratorii acute supraadaugată.

Forme clinice după gravitate

Forme uşoare- la adulţi şi la bătrâni, pot să apară forme fruste şi atipice, care prezintă o scurtare a fazei prodromale, tuse spastică, absenţa reprizei.

Forma benignă prezintă un număr redus de accese de tuse (până la 20) în cursul unei zile, accesele nu sunt prelungite, cu reprize puţine, însoţite uneori de vărsături, cu stare generală bună.

Forma gravă prezintă peste 50-60 de accese/24 de ore; acestea sunt puternice, prelungite, întrerupte de mai multe reprize (10-15 în cursul unui acces), însoţite de cianoză, vărsături. De multe ori, accesele de tuse sunt urmate de perioade de apnee, convulsii. Starea generală este alterată, chiar şi în intervalul dintre accesele de tuse.

Forma larvată: criza de sughiţ, coriza convulsivă.

Forme clinice după vârstă

Forma sugarului. Tusea convulsivă este gravă la sugar, accesele de tuse fiind intense şi prelungite, însoţite sau urmate de convulsii; vărsăturile sunt obişnuite, constituind o cauză de subalimentare, care duce la distrofie.

Chiar accesele scurte se însoţesc de cianoză şi de apnee, care durează timp îndelungat, încât asfixia pare iminentă. Se pare că aceste semne se datoresc unui spasm glotic concomitent. În timpul unui astfel de acces, se poate produce moartea copilului.

La sugar, se pot întâlni şi forme atipice: uneori lipseşte repriza, fiind înlocuită de o inspiraţie profundă dar nezgomotoasă, alteori cvintele sunt precedate sau chiar înlocuite de accesele de strănuturi, urmate sau nu de vărsături.

Forma adultului este descrisă la formele uşoare şi atipice. Uneori, diagnosticul se stabileşte numai pe baza apariţiei cazurilor de tuse convulsivă la copiii din jur şi pe date de laborator.

Complicaţii

Complicaţii mecanice **–** sunt datorate creşterii bruşte şi accentuate a presiunii intracraniene, intratoracice şi intraabdominale, în timpul acceselor de tuse, determinând: hemoragii (intracerebrale, conjunctivale, pulmonare, nazale), prolaps rectal, hernie ombilicală, pneumotorax, emfizem subcutanat sau mediastinal.

Complicaţii respiratorii – sunt cele mai frecvente:

- bronhopneumopatii acute prin suprainfecţie (stafilococ, pneumococ, bacili gramnegativi), care apar mai ales la rahitici, distrofici;

- tulburări de ventilaţie, mai ales atelectazie pulmonară, la care diagnosticul este pur radiologic;
- tulburări funcţionale respiratorii, relativ frecvente şi cele mai grave la sugar, care se caracterizează prin crize de *apnee spasmodică* (apare la sfârşitul unui acces sau în afara acceselor; toracele rămâne fixat, apare cianoza importantă, dar de obicei copilul iese spontan din apnee) sau prin crize de *apnee paralitică* (la sfârşitul unei crize de apnee, copilul devine palid, hipoton, pierde conştienţa şi poate deceda).

Complicaţii ale sistemului nervos

Encefalita pertussis, cea mai importantă complicaţie nervoasă, apare în a 3-a sau a 4-a săptămână de boală, manifestându-se prin hipertermie, agitaţie, convulsii sau somnolenţă şi comă. Uneori, apar paralizii de membre, strabism, ptoza palpebrală. Evoluţia este gravă, cu o mortalitate mare şi sechele.

Complicaţii O.R.L. – sunt frecvente, datorită scăderii rezistenţei la infecţii, determinată de tusea convulsivă: otite medii, sinuzite.

Sechele: tusea convulsivă netratată poate fi urmată de bronşectazii şi, uneori, de emfizem pulmonar. Formele severe cu accese repetate şi crize prelungite de apnee sau cele cu encefalită pot fi urmate de defecte psihice sau motorii.

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza datelor:

- epidemiologice (contact cu bolnavul de tuse persistentă);
- anamnestice (nu a suportat boala şi nu a fost vaccinat);
- clinice - în perioada catarală: tuse obişnuită, dar insistentă, nocturnă, starea bolnavului nemodificată, subfebrilitate; în perioada spastică: tuse în chinte, emetizantă, predominant nocturnă, instalată de mai multe săptămâni;

Diagnosticul de laborator:

- hemoleucograma-leucocitoză importantă (40000-60000 de leucocite/mm^3) cu limfocitoză (60-80%), VSH nemodificat, în absenţa complicaţiilor bacteriene;
- radiografia pulmonară evidenţiază o imagine caracteristică, cu infiltraţie perihilară, dând imaginea de "cord în flacară" (triunghiul lui Göetke);
- izolarea *B.pertussis* prin cultura exudatului faringian pe mediul Bordet-Gengou, mai frecventă în perioada catarală şi primele 10-12 zile a perioadei spasmodice;
- teste serologice: imunofluorescenţa directă (evidenţiază antigenele bacteriene în secreţiile nazofaringiene în perioada catarală şi în debutul acceselor; reacţia de hemaglutinare indirectă şi RFC-rezultatele sunt tardive (3 săptămâni). Diagnosticul serologic rămâne util numai în cazurile atipice la adulţi, ca şi pentru cercetarea ştiinţifică. Titrul anticorpilor aglutinaţi creşte de la 1/320 la 1/1256. Evidenţierea genomului bacterian în serul bolnavilor prin hibridizare ADN şi PCR se face numai în scopuri de cercetare.

Diagnosticul diferenţial

În *stadiul cataral* cu: virozele respiratorii acute (rinofaringita, adenoidita, laringita, bronşita, bronhopneumopatii), gripa, adenoviroze, rujeola în perioada de invazie.

În *stadiul convulsiv* cu: rujeola în invazie, adenoviroze, adenoidita, bronşite, bronhopneumonii, tuberculoza ganglionară, laringita obstruantă virală, corp străin intralaringian sau intrabronşic, spasmul laringian şi stridorul congenital, formaţii mediastinale compresive (tumori, hipertrofie de timus).

Prognostic. La copii sub 2 ani, prognosticul este sever; în primele luni de viaţă, este foarte sever (mortalitate 5–10%). Formele grave, cu encefalită sau bronhopneumonie au un prognostic rezervat, atât imediat, cât şi tardiv. Cu cât vârsta este mai mare, cu atât riscul de mortalitate şi de complicaţii scade.

Tratament. Cazurile uşoare şi medii se tratează la domiciliu, în condiţii de izolare. Formele grave, cele complicate, ca şi cazurile la sugari se tratează în spital. Bolnavii trebuie să fie ţinuţi în camere cu mult aer, eventual aer rece sau chiar aer liber, când este posibil. Regimul alimentar trebuie să fie bogat, repartizat în mai multe prânzuri mici, care se repetă, în general după accese.

Tratament etiologic, cu antibiotice, este cu atât mai eficace, cu cât este aplicat mai precoce. El reuşeşte să sterilizeze organismul de *B. pertussis*.

Se foloseşte de obicei Eritromicina în doze de 30 mg/kgcorp/zi, per os. Când nu se poate folosi calea orală (vărsături) se foloseşte Ampicilina injectabilă 100 mg/kgcorp/zi. La copilul mare şi la adult, se pot administra Tetraciclina sau Spiramicina (Rovamicyn).

Durata tratamentului cu antibiotice este de 6–12 zile.

Imunoglobulinele umane specifice antipertussis pot fi administrate cu efecte bune, în doze de 0,2 ml/kg corp, în formele severe, mai ales la sugari.

Corticoterapia se aplică în formele severe ca şi în cele complicate cu encefalita sau bronhopneumonie.

Sedarea tusei este necesară, atunci când este foarte frecventă şi obositoare; ea se poate obţine cu barbiturice (Fenobarbital), prometazina (Romergan). Când tusea se însoţeste de vărsături, se administrează clorpromazina (Clordelazin), 2 mg/kg corp/zi. Sedativele sunt contraindicate în formele asfixiante de boală, însoţite de apnee.

Tratamentul complicaţiilor bronhopulmonare, prin suprainfecţie bacteriană se tratează cu asocieri de antibiotice, care să acopere germenii mai frecvent incriminaţi (stafilococ şi bacili gramnegativi) şi de obicei se utilizează asocierea Eritromicina+Gentamicina (sau Kanamicina) sau Oxacilina+Gentamicina.

Encefalita pertussis se tratează cu corticoizi, soluţii hipertonice de glucoză şi de manitol, sedative.

Izolarea bolnavilor se face 4 săptămâni, de la începutul perioadei convulsive.

Profilaxie. Profilaxia generală se realizează prin vaccinarea cu vaccin antipertussis. Există 2 tipuri de vaccin:

- vaccin corpuscular (celular) inactivat combinat cu toxoid difteric şi tetanic, care se utilizează în România; eficacitatea este de peste 80%. Imunitatea postvaccinală durează 12 ani şi are reactogenitate mare, determinând reacţii locale - durere, tumefiere şi generale - febră, anorexie, vărsături, encefalopatie cu sechele neurologice;
- vaccin acelular – conţine PT şi FHA şi aglutinogene; este obţinut prin recombinare genetică. Are reactogenitate mai mică şi eficacitatea este în curs de evaluare.

Prima vaccinare se face la vârsta de 3–9 luni; primul rapel se face după 6-9 luni, iar al doilea, după 18–24 luni.

III.3. PAROTIDITA EPIDEMICĂ (OREIONUL)

Definiţie. Oreionul este o infecţie virală generalizată, produsă de virusul urlian, care afectează predominant şcolarii şi adolescenţii, fiind caracterizat prin tumefacţia nesupurativă a glandelor salivare, mai ales parotide, uni sau bilaterală.

Etiologie. Virusul urlian face parte din familia *Param*yxov*iridae*, genul *Paramyxovirusuri*, alături de virusurile paragripale şi virusurile bolii Newcastle. Virionul complet are o forma rotundă neregulată, cu un diametru de 90-300 nm, în medie de 200 nm. Nucleocapsida este închisă de o anvelopă cu 3 straturi de 10 nm. Suprafaţa externă este dotată cu glicoproteine care au activitate de hemaglutinină, neurominidază şi fuziune celulară. Antigenul V, la care apar anticorpi detectabili tardiv prin RFC este asociat cu acest strat. Stratul mediu lipidic este câştigat de la celula gazdă, în momentul înmuguririi virusului din membrana citoplasmei. Stratul intern al anvelopei este o membrană proteinică non-glicozilată, care menţine structura virusului.

Genomul este conţinut în nucleocapsida cu structură helicoidală, compusă din ARN, înconjurată de subunităţi proteice repetate simetric. Proteinele capsidei au activitate de ARN polimerază. Nucleocapsida reprezintă antigenul solubil S, anticorpii faţă de acest antigen fiind detectabili precoce prin RFC. Există un singur serotip.

Virusul este cultivat într-o varietate de culturi celulare: ou embrionat, rinichi de maimuţă, rinichi embrionar uman, He La. Efectele citopatice apar sub formă de incluzii intracitoplasmatice eozinofilice sau de fuziune celulară, în sinciţii gigante multinucleate. Prezenţa virusului urlian este confirmată prin reacţia HAI (de hemadsorbţie-inhibiţie) care utilizează ser de convalescent pentru inhibiţia adsorbţiei eritrocitelor de pui de găină, adăugate celulelor epiteliale infectate cu virus urlian.

Epidemiologie. Pe tot globul oreionul este endemic, epidemiile apar la 2-5 ani, cu un vârf de incidenţă între ianuarie şi mai. Epidemiile apar, în special, în colectivităţi închise. Este neobişnuit la sugari, din cauza transferului transplacentar de anticorpi materni. Apare în peste 50% dintre cazuri la copiii în vârstă de 5-9 ani,

iar 90% din toate cazurile apar la copiii sub 14 ani. După vaccinarea antiurliană, peste 50% dintre cazuri apar la adolescenţi.

Sursa de infecţie este reprezentată de omul bolnav cu forme manifeste şi forme inaparente. Nu există purtători sănătoşi de virus. Transmiterea naturală se produce prin contact direct aerogen, prin picături de secreţii, care pătrund prin nas şi gură, contact cu obiectele de uz recent contaminate, transplacentar - excepţional.

Durata contagiozităţii: ultimele 2-3 zile de incubaţie şi 9-10 zile de boală.

Imunitatea după boală este durabilă, reîmbolnăvirile fiind excepţionale.

Boala este benignă, autolimitată, 30% dintre cazuri evoluând ca infecţii subclinice.

Patogenie. Poarta de intrare a virusului urlian este mucoasa nazofaringiană, de unde difuzează în sânge (viremia primară), atinge apoi glandele salivare, în care se multiplică; urmează viremia secundară şi pătrunderea în alte ţesuturi glandulare (pancreas, gonade) şi sistemul nervos central (meningita, meningoencefalita).

Anatomie patologică. Glandele parotide prezintă edem interstiţial difuz, cu exudat serofibrinos, iniţial format din leucocite mononucleare. În lumenul canalului se acumulează neutrofile şi detritusuri necrotice, iar epiteliul prezintă schimbări degenerative. Celulele glandulare pot prezenta edem şi reacţie inflamatorie propagată din ţesuturile interstitiale. Acelaşi aspect apare în orhită sau pancreatită, dar în orhită mai apar hemoragie interstiţială şi leucocite PMN. Se produc arii de infarct din cauza presiunii crescute a edemului, în interiorul tunicii albuginee neelastice, care compromite vascularizaţia. În cazul leziunilor severe rezultă atrofia epiteliului germinativ, acompaniată de hialinizare şi fibroză.

Encefalita postinfecţioasă este caracterizată prin demielinizare perivenoasă, infiltrat perivascular mononuclear, o creştere a celulelor microgliale, cu neuroni relativ intacţi.

Encefalita primitivă prezintă neuronoliză diseminată, dar fără demielinizare.

Manifestări clinice. *Perioada de incubaţie* durează 11-21 zile, cu extreme de 2-4 săptămâni.

Perioada prodromală poate fi urmărită numai în 25-30% din cazuri; are durata de 1-2 zile, cuprinzând febra redusă, anorexie, stare generală modificată, cefalee, dureri în zona retromandibulară.

Perioada de stare: febra urcă la 37-40°C, timp de 3 zile.

Localizări salivare:

Parotidita:

- debutează cu tumefacţia rapidă a unei glande parotide, care progresează în 2-3 zile (unica manifestare la 25% dintre bolnavii cu afectarea glandelor salivare), acompaniată de senzaţia de tensiune dureroasă în loja parotidiană şi durere otică;
- examenul clinic al bolnavului din spate relevează unghiul mandibulei acoperit de tumefacţie, cu ştergerea şanţului retromaxilar;

- la 1-2 zile apare tumefacţia glandei parotide opuse, rezultând aspectul de "pară" al faciesului (în 10% din cazuri);
- orificiul canalului Stenon este frecvent eritematos şi edemaţiat - simptomul Mourson, cu dureri în momentul stimulării secreţiei salivare - semnul Trousseau;
- apare trismus cu dificultăţi de masticaţie şi pronunţie;
- pielea supraiacentă tumefacţiei este lucioasă, neinfiltrată, destinsă şi de culoare normală;
- consistenţa parotidei afectate este păstoasă;
- în 7 zile glanda parotidă revine la normal, iar febră, durerea şi tensiunea locală dispar;
- complicaţii rare: alectazia rezultată din sialadenita acută şi cronică.

Afectarea **glandelor submandibulare** (submaxilarita) cu tumefacţie, frecvent bilaterală, elastică, păstoasă, nedureroasă însoţită de edem periglandular, uneori cervical.

Afectarea ***glandelor sublinguale*** – rar afectate, sunt tumefiate de ambele părţi ale fremului lingual şi asociate cu edemul lingual.

Localizări extrasalivare

Orhiepididimita este cea mai frecventă manifestare extrasalivară la bărbat, apărând la 20-30% dintre pacienţii infectaţi cu virus urlian, după pubertate şi este bilaterală la 1 din 6 bolnavi cu orhită. Poate fi manifestarea unică sau poate să preceadă afectarea parotidiană.

- apare în prima săptămân a parotiditei (2/3 dintre cazuri) sau în a două săptămână la 1/4 dintre bolnavi;
- debut brutal, cu febră 39-41°C, frisoane, vărsături, cefalee şi dureri vii testiculare. La examenul clinic, testiculul apare net mărit de volum, în tensiune, cu scrotul intens congestionat, iar tegumentele sunt calde. La 85% dintre bolnavi apare epididimita, eventual precedând orhita. Tumefacţia testiculară poate depăşi volumul normal de 3-4 ori. Febra şi simptomatologia sunt paralele cu severitatea bolii;
- în 4-5 zile, febra scade la 84% dintre bolnavi şi odată cu defervescenţa se produce reducerea tumefacţiei, asociată cu dispariţia durerii, dar la peste 20% dintre bolnavi persistă jena locală; la 50% dintre cazuri la luni sau ani de zile după orhită, apare un anumit grad de atrofie;
- sterilitatea este rară, chiar dacă afecţiunea este bilaterală, dar au fost raportate tumori maligne testiculare la 28 cazuri de atrofie postorhită urliană.

Ooforita apare la 50% dintre infecţiile urliene postpubertare la femei şi se manifestă cu febră, greţuri, vărsături şi dureri în partea inferioară a abdomenului. Rar este urmată de infertilitate sau menopauză precoce.

Afectarea SNC, apare la 51% dintre infecţiile urliene, cu sau fără evidenţă a sindromului meningian, dar cu pleiocitoză LCR, ca dovadă a neurotropismului remarcabil al virusului urlian.

- **Meningita virală:** semnele meningeale apar înainte, în timpul şi după apariţia parotiditei, sau în absenţa ei, de obicei la 4 zile după afectarea parotidiană, sexul masculin fiind afectat de 3 ori mai frecvent decât cel feminin.
- Se manifestă tipic cu cefalee, vărsături, febră, redoarea cefei. Puncţia lombară evidenţiază LCR clar, uşor hipertensiv cu 10-2000 leucocite/mmc, în majoritatea limfocite, dar 20-25% dintre bolnavi prezintă predominant polimorfonucleare. Proteinorahia este normală sau uşor mai ridicată, la 90-95% dintre pacienţi depistându-se cifre < 70 mg/dl, hipoglicorahia < 40 mg/dl este raportată la 6-30% dintre bolnavi.
- Modificările LCR persistă 5 săptămâni sau mai mult. Rezoluţia febrei şi a simptomelor se produce în 3-10 zile de la debutul meningitei, care este benignă şi fără sechele.
- **Encefalita urliană** variază în diverse statistici de la 1/400 la 1/6000 cazuri de parotidită epidemică. Există 2 forme clinice de encefalită:
  - cu debut precoce, în care leziunile neuronilor se produc ca rezultat al invaziei virale şi coincide cu parotidita;
  - cu debut tardiv, la 7-10 zile de la afectarea parotidiană, ca un proces de demielinizare postinfectioasă legat de răspunsul gazdei la infecţie.

Bolnavii evoluează eventual letal după invazia virală primară a SNC, iar cei care supravieţuiesc dezvoltă o reacţie "autoimună" prin producţia anticorpilor antivirali şi/sau contra produselor de dezintegrare nervoasă.

Tabloul clinic: alterarea conştienţei, convulsii, pareze, afazie şi mişcări involuntare; modificările LCR sunt asemănătoare meningitei aseptice; febră foarte înaltă 40-41°C; ameliorare în 1-2 săptămâni;

Sechele cu retardare psihomotorie şi convulsii, hidrocefalie tardivă. Mortalitate 1,4%.

Sindroame neurologice **rare** sunt:

- ataxie cerebeloasă;
- paralizie facială;
- mielita transversă;
- poliradiculita ascendentă (sindrom Guillain-Barré).

Se mai citează în cadrul infecţiei urliene:

- **pancreatita**, în general este benignă, manifestându-se cu durere marcată în epigastru sau "în centură", febră, greţuri şi vărsături, amilaze în sânge şi urină crescute; semnele clinice durează 10-12 zile, iar funcţia pancreasului se restabileşte în 3-4 săptămâni;
- **modificări ECG** apar la 15% dintre bolnavi: denivelarea ST, unde T plate sau inversate şi interval PR prelungit;
- ca afectare renală, apare uneori **nefrita** cu evoluţie letală, dar este

extrem de rară.
- extrem de rar mai apar: tiroidita (febră, tahicardie, tumefacţie a tiroidei), mastita (dureri şi tumefacţie a glandelor mamare), prostatita, hepatita şi trombocitopenie.

Complicaţii:
- Miocardita urliană apare rar, dar poate evolua letal.
- Poliartrita migratorie este forma cea mai frecventă a afecţiunii articulare, care în ansamblu este rar citată. Uneori apar monoartrita sau artralgiile, atât la articulaţiile mari, cât şi la cele mici, iar semnele clinice apar la 10-14 zile după parotidită, cu durata de 5 săptămâni.
- Surditatea tranzitorie, la frecvente înalte, la 4,4% şi surditatea permanentă unilaterală, cu frecvenţă de 1/20.000 cazuri. Debutul otologic poate fi brutal, cu vertij, care este pasager.
- Purpura trombocitopenică.
- La copii mici (sub 2 ani) complicaţii cu suprainfecţii bacteriene (otita, pneumonie, stomatita).
- Infecţia virală gestaţională, mai ales în primul trimestru prezintă risc de avort sau malformaţii congenitale (20% din cazuri); este controversată etiologia urliană a fibroelastozei endocardice, în cazul infecţiei intrauterine, ca şi a diabetului zaharat juvenil.

Forme clinice

Clasificarea oreionului conform tipului bolii:

Forme clinice:
- *Tipică:*
  - *glandulară*: cu afectarea numai a ţesutului glandular (parotidita, submaxilita, pancreatita, orhita);
  - *cu afectarea SNC* (meningita, meningoencefalita seroasă);
  - *neuroglandulară*, sau *mixtă*: cu afectarea glandelor salivare şi SNC, diferite variante, la fel şi cu afectarea altor organe glandulare (parotidita, pancreatita, orhita, meningita seroasă).
- *Atipică* (în focare constituie 20-30% din cazuri):
  - *frustă* (febra absentă, tumefacţie parotidiană slab pronunţată, evoluţie rapidă);
  - *asimptomatică* (semne clinice absente, detectarea anticorpilor specifici clasa IgM în serul sanguin).

Clasificarea oreionului conform severităţii bolii:

Forme clinice:
- uşoară;
- medie;
- gravă.

Criteriile de severitate:

- *Generale:*
  - afectarea SNC (simptome de intoxicaţie, de afectare a meningelor şi ţesutului encefalic);
  - durata şi mărimea febrei.
- *Locale:*
  - implicarea în procesul patologic în afară de glandele salivare şi a altor organe glandulare (pancreasul, gonadele etc.);
  - gradul de tumefiere a glandelor parotide:
    - *Gradul I* – tumefierea glandelor parotide se apreciază numai prin palpare;
    - *Gradul II* – tumefierea glandelor parotide se determină nu numai palpator, ci şi vizual;
    - *Gradul III* – tumefierea glandelor parotide este însoţită de edem cervical.

Clasificarea oreionului conform evoluţiei bolii:

Forme clinice:

- Ciclică fără complicaţii;
- Cu complicaţii.

Diagnosticul se bazează pe :

- date epidemiologice - contact infectant, epidemie;
- date clinice - tumefacţia parotidiană cu semne clinice medii;
- date de laborator:
  - VSH normal;
  - leucopenie uşoară cu limfocitoză relativă;
  - leucocitoza şi neutrofilia apar în caz de orhită, pancreatită, meningită;
  - amilazemia crescută apare în meningită, parotidită, pancreatită, în absenţa afectării glandelor salivare cu durata de 2-3 săptămâni;
  - modificări caracteristice ale LCR în meningită, dar si la 50% dintre bolnavii cu parotidită, şi fără meningita evidentă clinic;
  - izolarea virusului din secreţia salivară, urină, LCR, edemul scrotal, sânge prin imunofluorescenţă;
  - teste serologice: prezenţa anticorpilor IgM prin ELISA, creşterea de 4 ori în dinamică a titrului anticorpilor IgM prin RFC, HAI, sau neutralizanţi, în seruri pereche din fază acută şi convalescenţă.

Diagnosticul diferenţial:

- infecţii ale glandelor salivare;
- parotidita virală: *V. Parainfluenze* tip 3, *V. Coxsackie*, *V. Influenza A* (izolare virală, serologie);
- parotidita supurată cu *S. aureus* sau germeni Gram-negativi-

postoperator, nou-născuţi prematur, debilităţi şi deshidrataţi; glanda este caldă la palpare, de consistenţă dură, lemnoasă şi cu tegumentele roşii; masajul parotidei exprimă puroi din canalul Stenon;
- tumefacţia parotidiană prin medicamente şi afecţiuni metabolice, este bilaterală şi asimptomatică şi apare la: fenilbutazonă, tiouracil, iod, fenotiazine, ca şi în: diabet zaharat,malnutriţie, ciroză, uremie, tumori, obstrucţii prin calculi sau stricturi-unilaterale;
- rare: sindrom Miculitz, sindrom Parinaud, febră uveoparotidiană a sarcoidozei, sindrom Sjögren.

Evoluţia şi prognosticul:
- în formele glandulare, durata bolii este de 7-10 zile cu vindecare completă;
- în formele cu afectarea SNC boala durează 2-3 săptămâni, evoluţie frecvent benignă, cu excepţia meningoencefalitei, care poate solda cu sechele şi deces;
- în formele asociate, boala are o evoluţie ondulantă, caracterizată prin apariţia similară a formelor clinice prelungind durata bolii.

Tratamentul. Pacienţii trebuie izolaţi până la retrocedarea tumefacţiei parotidiene pentru a evita transmiterea infecţiei la receptivi. Se vor evita alimentele care necesită o forţare a masticaţiei şi cele acide.

Nu există tratament antiviral specific, tratamentul oreionului adresându-se simptomatologiei, putându-se folosi analgezice cum ar fi acetaminofen şi ibuprofen pentru cefalee şi disconfort, aplicaţii reci externe.

Cei cu inflamaţia testiculelor necesită repaus la pat timp de 14 zile, iar scrotul trebuie susţinut de o bandă adezivă conectată între coapse; pentru a ameliora durerea se pot aplica comprese cu gheaţă.

Dacă pancreatita determină greaţă şi vărsături severe se administrează fluide intravenos, iar alimentaţia pe cale orală trebuie evitată pentru câteva zile.

Copii cu meningită sau encefalită pot necesita fluide intravenoase şi acetaminofen sau ibuprofen pentru febră şi cefalee. Dacă se instalează convulsii sunt necesare anticonvulsivante.

Profilaxie. Imunizare activă cu vaccin cu virus viu atenuat (tulpina Jeryl Lynn) preparat în culturi celulare de embrion de găină, care induce anticorpi care protejează împotriva infecţiilor în peste 95% din cazuri. Vaccinul administrat subcutanat poate fi dat copiilor mai mari de 1 an, dar nu este recomandat sugarilor mici datorită posibilei interferări cu anticorpi materni pasivi.

Vaccinul antiurlian este administrat de obicei ca parte a vaccinului anti rubeolă-oreion-rujeolă (ROR) la vârsta de 15 luni şi repetat mai târziu în decursul copilariei. Se poate administra şi vaccin monovalent.

Nu este recomandat femeilor gravide, pacienţilor ce primesc glucocorticoizi sau altor gazde imunodeprimate.

III.4. MONONUCLEOZA INFECŢIOASĂ

Mononucleoza infecţioasă (MNI) denumită şi "boala sărutului" este o afecţiune umană, contagioasă, cu evoluţie autolimitantă, care îmbracă diverse manifestări *clinice* (febră, angină, adenopatie, şi mai rar, hepatosplenomegalie, exantem), caracterizată *hematologic* prin sindromul mononucleozic şi *imunologic*, prin apariţia anticorpilor specifici şi a celor heterofili.

Virusul *Epstein-Barr* (VEB) a fost descoperit de către Epstein, Achong şi Burkitt în urmă cu 36 de ani, în celulele limfomului Butkitt, prin metoda de microscopie electronică.

Patru ani mai tîrziu, în 1968, s-a dovedit cu certitudine că virusul EB este agentul etiologic al mononucleozei infecţioase. ADN-ul virusului EB a fost detectat în ţesuturile pacienţilor cu carcinom nasofaringian în 1970, iar pe parcursul anilor 1980, acest virus a fost asociat cu limfomul non-Hodgkin şi cu leucoplazia păroasă a limbii la pacienţii cu sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA).

Virusul EB infectează aproximatv 90% din populaţie persistând pe întreaga durată a vieţii sub forma unei infecţii latente.

Etiopatogenie. Virusul EB face parte din familia herpesvirusurilor. Genomul viral (ADN) este situat în interiorul nucleocapsidei, care, la rândul ei, este înconjurată de învelişul viral. Înainte de pătrunderea virusului în limfocitul B, glicoproteina de înveliş gp 350, se fizează pe receptorul viral – molecula CD21 de pe suprafaţa celulei B. Moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasă II joacă rol de cofactor în infecţia celulelor B.

Molecula de ADN codifică aproximativ 100 proteine virale. În cursul multiplicării virale aceste proteine intervin în: reglarea expresiei genelor virale, replicarea ADN-ului viral, formarea componentelor structurale ale virionului şi în modularea răspunsului imun al gazdei.

La om, infecţia cu virusul EB survine în urma contactului cu secreţiile orale. Virusul, odată pătruns în organism, se multiplică direct în limfocitele B sau în celulele epiteliului orofaringian (limfocitele B fiind ulterior afectate prin contactul cu aceste celule).

1. Infecţia primară. În cursul infecţiei primare limfocitele B infectate dezvoltă fie o infecţie caracterizată prin **multiplicare activă cu producere de virus şi liza celulelor**, fie o infecţie **latentă** (prin exprimarea unor proteine virale latente). Celulele NK (natural killer) şi celulele T citotoxice CD4+ şi CD8+ controlează proliferarea limfocitelor B infectate cu virusul EB în cursul infecţiei primare. Celulele T proliferează (inducînd leucocitoza) şi se modifică morfologic (celule mari, cu contur neregulat, cu citoplasmă bazofilă, vacuolară, cu cromatină difuză). Aceste celule reactive, denumite şi "virocite" (limfocite atipice), se găsesc în circulaţie, dar şi în unele ţesuturi cum ar fi cel hepatic, splenic, ganglionar şi în meninge. Afectarea

celulelor imunitare T şi B determină o depresie a imunităţii celulare, fapt demonstrat prin negativarea tranzitorie a răspunsului la unele stimulări intradermice.

2. Infecţia latentă. După convalescenţă VEB este prezent în sângele periferic, în limfocitele B de memorie cu infecţie latentă care prezintă proteina latentă membranară LMP-2 şi, eventual, antigenul nuclear (EBNA1).

Infecţia latentă este caracterizată prin persistenţa celulelor infectate. Genomul liniar al virusului EB devine circular, formînd un episom, care, de regulă, rămâne latent în interiorul celulelor B. Reactivarea VEB se produce atunci când sunt exprimate şi alte proteine membranare care permit recunoaşterea şi distrugerea celulelor infectate de către limfocitele T citotoxice.

Din cele 100 de gene exprimate în cursul multiplicării virale, doar 10 sunt exprimate în limfocitele B cu infecţie latentă, fiind astfel redus numărul proteinelor virale care permit recunoaştere celulelor infectate de către limfocitele T citotoxice.

Uneori, celulele infectate latent pot urma calea multiplicării litice în orofaringe, fenomen urmat de producerea virusului şi eliminarea acestuia în salivă sau de infectarea celulelor epiteliale cu eliberare consecutivă de VEB.

La om, infecţia cu VEB este urmată de un răspuns imun atât umoral cât şi celular.

Prezenţa anticorpilor direcţionaţi împotriva proteinelor structurale virale şi a antigenului nuclear (EBNA) este importantă pentru diagnostic, în timp ce răspunsul imun celular este foarte important în controlul infecţiei cu virusul EB.

Activarea celulelor B de către VEB are ca rezultat producţia de anticorpi monoclonali, determinând creşterea titrului de anticorpi heterofili, şi, ocazional, creşterea aglutininelor la rece, crioglobulinelor, anticorpilor antinucleari, sau a factorului reumatoid.

Capacitatea VEB de a persista, în ciuda răspunsului imun efector direcţionat împotriva sa, indică faptul că virusul şi-a dezvoltat unele strategii de eludare a sistemului imun:

- codificarea unor proteine care blochează acţiunea interferonului-gama şi a interferonului – alfa, citokine cu rol de inhibare a celulelor B infectate cu VEB;
- codificarea a două proteine membranare latente (LMP-1 şi LMP-2); LMP-1 acţionează ca oncogenă, iar LMP-2 previne reactivarea virusului din celulele cu infecţie latentă prin blocarea fosforilării tirozin-kinazei.
- EBNA1 blochează degradarea virală de către proteozomii intracelulari împiedicînd, astfel, activarea celulelor T citotoxice.

Manifestări clinice. *Incubaţia* variază între 3 şi 7 săptămâni, uneori ajungând la 60 de zile.

Debutul bolii este, de regulă, insidios (4-5 zile), cu manifestări generale: febră, cefalee, stare generală influenţată, astenie importantă, mialgii.

Triada caracteristică constă în febră, faringită, limfadenopatie.

Perioada de stare se caracterizează prin:

- *Febră* - este o manifestare constantă (80%), care se poate prezenta ca febră în platou, septică, remitentă sau intermitentă, cu valori de 38-40°C

avînd o durată de 7-28 de zile.

- *Angină* – prezentă la 80-95% din pacienţi, poate fi eritematoasă, eritemato-pultacee şi pseudomembranoasă (se diferenţiază de angina difterică prin facilitatea cu care se poate îndepărta exudatul inflamator – cu ajutorul unui tampon sau cu spatula). Persistă aproximativ 2 săptămâni.
- *Adenopatie* - este, de asemenea frecventă (80%); poate interesa orice grupă ganglionară, dar, mai ales, ganglionii laterocervicali şi submandibulari. Aceştia sunt de consistenţă fermă, nedureroşi şi nesupurativi.
- *Splenomegalie* - prezentă în 50% din cazuri, este friabilă, cu risc de ruptură datorită hemoragiilor lacunare, subcapsulare.Persistă 2-3 săptămâni şi chiar mai mult.
- *Hepatomegalie* - întâlnită în 20-30% din cazuri, are o durată de 2-4 săptămâni şi se însoţeşte mai rar de icter. Modificările histologice şi prezenţa sindromului de citoliză fac ca afectarea hepatică să fie o manifestare constantă a mononucleozei.
- *Exantem* maculo-papulos, rujeoliform sau scarlatiniform, generalizat, este nepruriginos şi necaracteristic. Rar, poate fi de tip urticarian, durata acestuia fiind, în general, 7-10 zile. Poate apare spontan la 10% din pacienţi, dar mult mai frecvent (90%) apare după administrarea de ampicilină.
- *Enantem palatin* constă în pete hemoragice semnalate la 20-30% din pacienţi.
- *Mai rar*- pot apare manifestări renale, pulmonare, cardiace, orhite

Forme clinice. *Infecţia congenitală şi neonatală* se manifestă prin micrognaţie, cataractă, trombocitopenie.

La sugari şi copii până la vârsta de 4 ani, infecţia este asimptomatică, sau se manifestă prin simptome nespecifice (diaree, dureri abdominale, infecţii ale căilor respiratorii superioare).

Adolescenţii şi adulţii tineri dezvoltă mononucleoza infecţioasă cu caracterele descrise anterior.

Complicaţii.

Hematologice: anemia hemolitică, trombocitopenia, anemia aplastică;

Respiratorii- infiltrate interstiţiale;

Neurologice: sindromul Guillain-Barré (slăbiciune musculară simetrică şi progresivă, poate evolua cu paralizie completă, deficite senzitive), encefalita (survine la 1-3 săptămâni după debut), meningita aseptică, mielita, nevrite de plex brahial, paralizii de nervi cranieni. Recuperarea acestor manifestări se realizează în săptămâni sau luni.

Cardiace: miocardită, pericardită.

Hepatită, ruptură splenică.

Examene de laborator

Manifestări hematologice:

- Sindromul mononucleozic constă din leucocitoză (10000-20000/mmc), limfomonocitoză şi apariţia celulelor atipice, de tip Downey (virocite,

celule albastre cu caracterele descrise anterior); această ultimă categorie de celule se găseşte în proporţie de 10-40%, şi cu o durată de >7-10 zile, în mononucleoza infecţioasă, dar, pot exista în proporţii mai mici, perioade scurte şi în alte afecţiuni (infecţii cu citomegalovirus, hepatite virale acute, rubeolă, rujeolă, toxoplasmoză, etc).

- Manifestările hematologice pot persista de la 4-6 săptămâni până la 6-12 luni de la infecţia acută.
- Trombocitopenia este prezentă la aproximativ 50% din pacienţi.

Anomalii ale testelor hepatice: creşteri moderate ale transaminazelor şi ale bilirubinei.

Biopsia ganglionară evidenţiază hiperplazie simplă, proliferare histiocitară şi celule hiperbazofile.

Puncţia biopsie hepatică relevă hepatită interstiţială cu proliferare histiocitară şi monocite hiperbazofile în spaţiile porte cu discrete leziuni hepatocitare.

Aceste date orientează diagnosticul către mononucleoza infecţioasă (MNI), diagnostic care necesită confirmare prin examen serologic.

Teste serologice

Evidenţierea anticorpilor nespecifici, heterofili.

Reacţia Paul Bunnel-Davidson-Hăngănuţiu permite evidenţierea anticorpilor heterofili faţă de eritrocitele de oaie. Aceşti anticorpi apar în titru semnificativ în cursul MNI, şi în titruri mici la persoanele normale, la cele care au primit ser de cal, sau în alte situaţii. Anticorpii heterofili sunt produşi ca urmare a stimulării virale a celulelor B de către VEB sau a agresării lor de către celulele T.

Anticorpii din MNI sunt specific adsorbiţi de către hematiile de bou, în timp ce anticorpii heterofili apăruţi în alte situaţii sunt adsorbiţi de rinichii de cobai.

Testul prezumptiv de MNI constă în producerea hemaglutinării în amestecul reprezentat de serul bolnavului cu hematiile de oaie.

Testul pozitiv pentru MNI este indicat de persistenţa aglutinării după tratarea cu rinichi de cobai şi de negativarea aglutinării după adsorbţia pe hematii de bou.
Titrul de la care se consideră reacţia pozitivă este de 1/40, cu creştere în dinamică în cursul infecţiei acute.

Evidenţierea anticorpilor specifici anti VEB

- Anticorpii anti capsidă virală (VCA) de tip IgM şi IgG pot fi decelaţi din faza acută a bolii (IgM persistă 3 luni);
- Anticorpii anti antigen precoce (EA) sunt decelaţi din perioada de stare (dispar după 6-36 luni de la boala acută);
- Anticorpii anti antigen nuclear (EBNA) şi anticorpii fixatori de complement apar în periada de convalescenţă.

Se menţin în circulaţie, pe toată durata vieţii: anticorpii IgG anti VCA, anti EBNA şi cei fixatori de complement.

Testele utilizate sunt ELISA şi testul de imunofluorescenţă indirectă. Seroconversia (creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi în serul I faţă de serul II) este semnificativă pentru diagnostic.

Tabel 3.3. *Teste de diagnostic utilizate în MNI*

ANTICORPI	APARIŢIE	DURATĂ
Heterofili	Anterior apariţiei simptomelor	Săptămâni-luni
VCA-IgM	Anterior/la momentul apariţiei simptomelor	4-8 săptămâni
VCA-IgG	Anterior/la momentul apariţiei simptomelor	toată viaţa
EBNA	3-4 săptămâni. după debut	toată viaţa
EA	maximum la 3-4 săptămâni după debut	luni-ani

Izolarea patogenului:

- cultura EBV nu este o metodă de rutină;
- *PCR* permite evidenţierea şi cuantificarea ADN EBV în limfocitele circulante şi în salivă.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face în funcţie de manifestările clinice:

- Angina - cu anginele bacteriene, adenovirale, angina diftерică, anginele secundare (din agranulocitoze, post ingestie de substanţe caustice);
- Adenopatia - cu adenopatiile determinate de coci patogeni, din boala zgârieturii de pisică, toxoplasmoză, tuberculoză ganglionară, limfoame;
- Sindromul eruptiv - cu erupţia din rubeolă, rujeolă, scarlatină, toxoplasmoză, alergia medicamentoasă, boala serului, sifilis;
- Febra - cu febrele prelungite din sepsis, febră tifoidă, bruceloză, infecţii de focar, etc;
- Hepatita - cu hepatitele virale, hepatita medicamentoasă, alcoolică etc;
- Sindromul mononucleozic - poate apare în infecţia cu: citomegalovirus, HIV, virusuri herpetice, v. rubeolic, v. hepatitice A, B, C, *Listeria monocytogenes, Mycoplasma, Treponema palidum, Toxoplasma gondii*, şi în leucozele acute sau cronice.

Evoluţie şi prognostic. Mononucleoza infecţioasă este o boală benignă, cu evoluţie spontană spre vindecare şi cu imunitate durabilă după boală. În condiţii de imunodepresie, virusul EB persistent în limfocite, se poate reactiva determinînd apariţia unor afecţiuni neoplazice şi limfoproliferative.

Alte sindroame clinice asociate infecţiei cu virusul EB

Infecţia cronică activă cu VEB

Este o entitate foarte rară, definită prin prezenţa următoarelor trei caracteristici:

- formă severă de boală cu o durată de peste 6 luni,
- evidenţe histologice de afectare organică cum ar fi pneumonia, hepatita, hipoplazia de măduvă osoasă, uveita,
- prezenţa antigenelor VEB sau prezenţa ADN-VEB în ţesuturi.

Frecvent, se decelează titruri foarte crescute ale anticorpilor specifici antivirali.

Sindromul de oboseală cronică este o afecţiune diferită, pacienţii avînd titruri uşor crescute de anticorpi anti-VEB şi faţă de alte virusuri.

Boala limfoproliferativă legată de cromozomul – X

Pacienţii cu afecţiunea limfoproliferativă X-linked - o boală congenitală a sexului masculin - sunt incapabili de a controla infecţia cu VEB.

Cancere asociate cu EBV

Carcinomul nazofaringian. Carcinomul nazofaringian este prevalent în sudul Chinei, nordul Africii şi la eschimoşii din Alaska. Genomul viral este prezent precoce, în celulele epiteliale în cazul leziunilor displazice, preinvazive sau în carcinomul in situ, fapt care sugerează că infecţia cu VEB precede dezvoltarea tumorilor invazive maligne.

Măsurarea anticorpilor IgA specifici anti VEB este o metodă de screening a pacienţilor utilizată pentru detectarea carcinomului nazofaringian.

Limfomul Burkitt. În Africa ecuatorială limfomul Burkitt este asociat infecţiilor cu *Plasmodium falciparum*. Se pare că protozoarul diminuă controlul celulelor T asupra proliferării celulelor B infectate cu VEB determinînd o proliferare necontrolată a acestora.

Boala Hodgkin. ADN-ul VEB a fost detectat în ţesutul tumoral la 40-60% din pacienţii cu boală Hodgkin, cu o frecvenţă mai mare în tumorile cu celularitate mixtă, sau în subtipurile cu depleţie limfocitară.

Bolile limfoproliferative. Infecţia cu VEB este asociată unor afecţiuni limfoproliferative la pacienţii cu imunodeficienţe congenitale şi dobândite (pacienţi transplantaţi, cei cu SIDA, sau cu imunodeficienţe severe combinate). Pacienţii se prezintă cu simptome de mononucleoză infecţioasă, sau doar cu febră şi limfoproliferări diseminate ce implică ganglionii limfatici, ficatul, plămânii, rinichii, măduva osoasă, sistemul nervos central sau intestinul subţire.

Alte cancere. ADN-ul sau proteinele VEB au rol patogenic şi în producerea următoarelor tumori: limfomul nazal cu celule T/natural killer, granulomatoza limfomatoidă, limfadenopatia angioimunoblastică, limfoamele SNC la pacienţi imunocompetenţi, tumori de muşchi neted la transplantaţi şi limfoame gastrice.

Infecţia cu VEB la pacienţii HIV:

- leucoplazia păroasă a limbii - se caracterizează prin existenţa replicării virale şi prin exprimarea proteinelor litice ale VEB;
- limfomul non-Hodgkin-aproximativ 50-60% din aceste tumori conţin ADN-VEB.

Tratament. Nu există o terapie specifică pentru mononucleoza infecţioasă. Deşi aciclovirul inhibă multiplicarea şi reduce eliminarea virusului, nu are nici un efect asupra simptomelor din MNI, nefiind, deci, recomandat.Aciclovirul este eficient doar în terapia leucoplaziei păroase a limbii, dar recăderil sunt frecvente după stoparea terapiei.

Corticosteroizii scurtează durata febrei şi a simptomelor orofaringiene, dar, nu sunt recomandaţi decât în formele complicate de MNI: obstrucţii ale căilor respiratorii

superioare, anemie hemolitică acută, afectare cardiacă severă, sau afectare neurologică.

Studii preliminare sunt în curs pentru evaluarea eficienţei vaccinului ce conţine gp350 purificată a VEB sau cu virusul vaccinia ce exprimă gp350.

III.5. GRIPA

Istoria naturală a gripei cunoaşte câteva momente marcante:

- 1530 - se descrie prima pendemie care a cuprins Europa, Asia, Africa; mortalitate crescută la Roma şi Madrid;
- 1580 - a II- a pandemie. S-au semnalat 10. 000 cazuri la Londra;
- 1782 - a III- a pandemie în China;
- 1889 - 1890- a IV- a pandemie cu debut în Turkestan. În 2 ani cuprinde întreg globul; sunt semnalate 90.000 decese în Franţa;
- 1918 - 1919- a V- a pandemie considerată mai gravă decât epidemia de pestă sau holeră;
- 1957 - 1958- a VI- a pandemie de " gripă asiatică". Cuprinde globul în 5 luni şi afectează peste 50 % din populaţie la nivel mondial;
- 1968 - a VII- a pandemie în Hong Kong.

Din 1997 - 1998 în Hong Kong se ridică problema unei noi pandemii de gripa aviară, motiv pentru care i- am dedicat un subcapitol special.

Etiopatogenie. Virusul gripal, *Mixovirus*, virus ARN de formă sferică cu diametrul de 80 - 120 nm, prezintă un înveliş proteic - Ag S - pe baza căruia s-au împărţit tipurile: A, B, C.

Peste nucleocapsidă se află un strat lipidic cu o grosime de 60 străbătut de 550 spiculi de natură glicoproteică care conţine: Ag H (hemaglutinina) şi Ag N (neuraominidaza). Aceste antigene suferă schimbări antigenice majore (antigenic shift) şi minore (antigenic drift). Schimbările antigenice majore sunt responsabile de apariţia noilor subtipuri şi deci cauza noilor epidemii.

Virusul gripal transmis pe cale aerogenă pătrunde în celulele mucoasei respiratorii unde utilizează mecanismul de sinteză a celulei gazdă până la distrugerea celulei. Virionii eliberaţi vor infecta alte celule.

Afecţiunea este deosebit de contagioasă; poate afecta 100% din subiecţii neimunizaţi în epidemii. Imunitatea este asigurată de anticorpii anti-hemaglutinină; anticorpii anti-neuraminidază atenuează simptomatologia, împiedicând răspândirea virusului.

Tablou clinic. Incubaţia durează 1- 3 zile.

Debutul este brutal cu febră (39-40^{o} C), frisoane, cefalee, mialgii.

Perioada de stare durează 2-7 zile şi cuprinde:

- sindromul febril (persistenţa febrei peste 10 zile indică prezenţa complicaţiilor);

- sindromul algic: cefalee, mialgii, artralgii;
- sindromul nervos: astenie, ameţeli, apatie;
- sindromul respirator: coriza, congestie lacrimală, disfagie, disfonie, tuse;
- manifestări cardio- vasculare: tahicardie;
- manifestări digestive: inapetenţă, greţuri, vărsături;
- manifestări renale: oligurie;
- manifestări hemoragice: epistaxis, spută hemoptoică.

Există şi forme clinice grave: "gripa malignă", care se caracterizează prin debut brusc, febril cu edem pulmonar acut şi manifestări de insuficienţă respiratorie acută. Pot apare şi manifestări de insuficienţă respiratorie acută. Pot apare şi manifestări extrapulmonare: miocardita, pericardita, hepatita, insuficienţa renală, meningo-encefalita.

Complicaţii

Respiratorii:

a) virale - laringita acută: prezentă în special la copilul mic, este anunţată de disfonie, tuse lătrătoare, asfixie, laringo- traheită; bronşiolita, pneumonie- poate apare în a 2- a zi de boală şi manifestată prin dispnee, cianoză, tuse;
b) viro-bacteriene: pneumonii bacteriene, pleurezii, bronhopneumonii prin suprainfecţii bacteriene.

Nervoase: encefalita şi meningita sunt rare; mielite, poliradiculonevrite.

Sindromul Reye (2 - 6 cazuri la 100.000 cazuri) care poate apare şi datorită altor virusuri (herpes simplex, adenovirus *Coxsackie A* şi *B*, virusul sinciţial respirator, virusul paragripal), se manifestă prin vărsături, convulsii, comă; în l.c.r. există pleiocitoză cu limfocitoză la care se adaugă hipoglicemie, hiperamoniemie, teste hepatice modificate.

Cardiovasculare: miocardita, pericardită.

Renale: nefrita interstiţială.

O.R.L.: otomastoidită, otită, sinuzită.

Diagnostic. Stabilirea diagnosticului se bazează pe tabloul clinic şi paraclinic.

Diagnosticul paraclinic:

- izolarea virusului din secreţiile naso-faringiene pe membrana corioalantoidă de ou embrionat;
- teste serologice, cu determinarea anticorpilor specifici în dinamică.

Tratament. Tratamentul este predominant ***simptomatic***. Susţinerea respiraţiei şi a funcţiei cardio-vasculare este necesară în formele severe. În prezenţa suprainfecţiilor bacteriene se vor administra antibiotice.

Tratamentul profilactic. Vaccinarea antigripală se poate realiza cu vaccin inactivat (0,5 ml la adult şi 0,25 ml la copil, administrat subcutan sau intramuscular) format dintr-un amestec de virusuri gripale A şi B, din tulpinile care au produs cele mai frecvente epidemii; se foloseşte în special, la persoanele cu risc de a dezvolta complicaţii grave (copii, gravide, bătrâni). Vaccinul cu virus viu atenuat se

administrează uşor, prin instilare nazală la persoane cu risc crescut de a contracta boala (personal medical, elevi, studenţi).

Gripa beneficiază şi de chimioprofilaxie: Amantadina sau Rimantadina (100-200 mg/zi) se administrează la persoane nevaccinate, aflate în focar şi care prezintă risc crescut de a instala complicaţii. Se indică numai pentru infecţia cu virus gripal A.

Oseltamivir (Tamiflu) este folosit în prevenţia gripei în următoarele situaţii:

- prevenţie postexpunere pentru adult, adolescenţi peste 13 ani - 1 tb/zi (75 mg/zi) timp de 7 zile. Terapia trebuie începută precoce la maxim 48 ore postexpunere;
- prevenţia în timpul unei epidemii: 75 mg/zi timp de 6 săptămâni;
- sub aspectul tratamentului curativ se administrează cât mai precoce, optim în primele 2 zile de debutul simptomatologiei.
- adulţi şi adolescenţi > 13 ani - 75 mg x 2 zi timp de 5 zile;
- copii > 1 an în funcţie de greutate.

Dozele de Oseltamivir administrate la copii > 1 an.

III.5.1. Gripa aviară

Boala la păsări: impact şi măsuri de control.

Gripa aviară este o boală infecţioasă a păsărilor cauzată de tulpinile de tip A ale virusului gripal. Boala, care a fost identificată pentru prima oară în Italia cu peste 100 de ani în urmă, se întâlneşte în toată lumea în prezent.

Toate păsările sunt susceptibile la infecţia gripei aviare, deşi unele specii sunt mai rezistente la infecţie decât altele.

Infecţia produce un spectru larg de simptome la păsări, variind de la o formă uşoară la una foarte contagioasă şi fatală în timp scurt, ducând la epidemii severe. Cea din urmă formă este cunoscută ca "gripă aviară înalt patogenică". Această formă se caracterizează prin debut brusc, forma severă şi moarte rapidă, cu o mortalitate care se apropie de 100%.

Sunt cunoscute 15 subtipuri de virus gripal care produc infecţie la păsări, în acest fel oferind un rezervor extins al virusurilor gripale potenţial circulante în populaţiile de păsări. Până în prezent, toate izbucnirile cu formă de înaltă patogenicitate au fost cauzate de virusurile gripale A de subtipuri H5 şi H7.

Păsările migratorii de apă - în mod notabil raţele sălbatice - sunt rezervorul natural al virusurilor gripale aviare şi aceste păsări sunt de asemenea cele mai rezistente la infecţie. Păsările de curte, incluzând pui şi curcani, sunt în mod specific susceptibile la epidemii de gripă fatală.

Contactul direct sau indirect al păsărilor domestice cu păsările de apă sălbatice migratorii a fost cauza frecventă a epidemiilor. Pieţele de păsări vii au jucat, de asemenea, un rol important în răspândirea epidemiilor.

Cercetări recente au arătat ca virusurile de joasă patogenitate pot, după circulaţia pe perioade scurte uneori, într-o populatie de păsări de curte, să sufere

mutaţii în virusuri de înaltă patogenitate. În timpul epidemiei din 1983-1984, în S.U.A., virusul H5N2 a fost iniţial cu mortalitate de 90%. Controlul epidemiei a necesitat distrugerea a peste 17 milioane păsări cu un cost de 65 milioane USD. În timpul epidemiei din 1999-2001, în Italia, virusul H7N1, iniţial cu patogenicitate joasă, a suferit mutaţii şi în 9 luni, a devenit înalt patogenic. Peste 13 milioane păsări au murit sau au fost distruse.

Punerea în carantină a fermelor infectate şi distrugerea păsărilor infectate sau potenţial expuse reprezintă măsuri de control standard în scopul prevenirii răspândirii la alte ferme şi stabilirii eventuale a virusului într-o populaţie de păsări de curte dintr-o ţară. În afară de faptul că sunt foarte contagioase, virusurile gripei aviare sunt transmise de la o fermă la alta, prin mijloace mecanice, cum ar fi echipamentul, vehicule, hrană, cuşti sau îmbrăcăminte. Virusurile înalt patogenice pot supravieţui lungi perioade în mediu, în special la temperaturi scăzute. Măsuri sanitare stringente luate de ferme pot totuşi să confere un anumit grad de protecţie.

În absenţa măsurilor de control prompt, precedate de o bună supraveghere, epidemiile pot dura ani de zile. De exemplu, o epidemie de gripă aviară cu H5N2, care a început în Mexico, în 1992, a avut la început o patogenitate joasă şi a evoluat apoi la forme sever fatale şi a rămas necontrolată până în 1995.

Un virus cu mutantă constantă: două consecinţe

Toate virusurile gripale tip A, incluzând acelea care produc în mod regulat epidemii sezoniere de gripă la om, sunt labile genetic şi bine adaptate pentru a eluda apărarea gazdei. Virusurilor gripale le lipsesc mecanismele pentru «corectarea» şi repararea erorilor produse în timpul replicării. Ca rezultat al acestor erori necorectate, compoziţia genetică a virusurilor se schimbă întrucât acestea se replică la oameni şi la animale şi tulpina existentă este înlocuită cu o noua variantă antigenică. Aceste schimbări constante, permanente şi de obicei mici ale compoziţiei antigenice ale virusurilor gripale A sunt cunoscute ca «drift» antigenic.

Tendinţa virusurilor gripale de a suferi schimbări antigenice frecvente şi permanente, necesită monitorizarea constantă a situaţiei gripale şi ajustarea anuală a compoziţiei vaccinurilor gripale. Ambele activităţi au constituit piatra unghiulară a Programului gripal global al OMS, de la perioada sa de început în 1947.

Virusurile gripale au o a doua caracteristică de mare importanţă pentru sănătatea publică: virusurile gripale A, incluzând subtipurile de la diverse specii, pot să transfere material genetic şi să se unească. Acest proces are ca rezultat un nou subtip diferit de ambii părinţi- viruşi. Întrucât populaţiile nu au imunitate la noul subtip şi nu există vaccinuri care să confere protecţie schimbării antigenice se ajunge la pandemii cu letalitate înaltă. Pentru a se întâmpla acest lucru, noul subtip trebuie să aibă gene de la virusurile gripale umane care să îl facă transmisibil de la o persoană la alta pentru o perioadă durabilă.

Condiţiile favorabile apariţiei modificării antigenice au fost considerate de multă vreme a implica indivizii umani care au contact strâns cu păsările de curte şi porci. Deoarece porcii sunt susceptibili atât infecţiei cu virusurile aviare cât şi cu cele ale mamiferelor, incluzând tulpinile umane, aceştia pot servi «ca un rezervor

mixt» pentru obţinerea materialului genetic de la virusurile acestea, evenimente recente au identificat un al doilea posibil mecanism. Dovezile arată că, pentru cel puţin unele dintre cele 15 virusuri ale gripei aviare care circulă în populaţiile de păsări, indivizii umani pot servi ei înşişi ca «rezervor mixt».

Infecţia umană cu virusurile gripei aviare: cronologie

În mod normal, virusurile gripei aviare nu infectează alte specii decât păsările şi porcii. Prima infecţie documentată a indivizilor umani cu un virus al gripei aviare s-a produs la Hong Kong în 1997, tulpina H5N1 cauzând boala respiratorie gravă la 18 indivizi dintre care 6 au decedat. Infecţia umană a coincis cu o epidemie de gripă aviară de înaltă patogenicitate, cauzată de aceeaşi tulpină, în populaţia de păsări de curte din Hong Kong.

Investigaţia extinsă a epidemiei a arătat că sursa infecţiei umane a fost contactul strâns cu populaţia de păsări de curte vii infectate. Studiile la nivel genetic au arătat ulterior că virusul a trecut direct de la păsări la oameni. Transmiterea limitată la personalul sanitar a avut loc, dar nu a cauzat o boală severă.

Distrugerea rapidă - în trei zile - a întregii populaţii de păsări de curte din Hong Kong, estimată a fi în jur de 1,5 milioane păsări, a redus posibilitatea transmiterii directe ulterioare la indivizii umani şi este posibil să fi evitat o pandemie.

Acest eveniment a alarmat autorităţile de sănătate publică, deoarece a fost prima dată când virusul gripei aviare a fost transmis direct la indivizii umani şi a cauzat boala severă cu mortalitate înaltă. Un alt moment alarmant a fost din nou în februarie 2003, când o epidemie de gripă aviară cu H5N1, în Hong Kong a cauzat 2 îmbolnaviri şi un deces la membrii unei familii care a călătorit recent în sudul Chinei. Alt copil din familie a decedat în timpul acelei vizite, dar cauza decesului nu este cunoscută.

Alte două virusuri ale gripei aviare au cauzat recent îmbolnăviri la indivizii umani. O epidemie de gripă aviară cu H7N7 de înalta patogenicitate, care a început în Olanda în februarie 2003, a cauzat decesul unui medic veterinar două luni mai târziu şi îmbolnăvire uşoară la 83 de persoane.

Îmbolnăviri uşoare de gripă aviară H9N2, la copii, au avut loc la Hong Kong în 1999 (2 cazuri) şi la mijlocul lunii decembrie 2003 (1caz). H9N2 nu este înalt patogenic la păsări.

Cea mai recentă cauză de alarmă a avut loc în ianuarie 2004, când testele de laborator au confirmat prezenţa virusurilor gripei aviare H5N1 la indivizii umani cu boală respiratorie severă, în Vietnam.

De ce este H5 N1 de interes special?

Din cele 15 subtipuri ale virusului gripei aviare, H5N1 este de un interes special din mai multe motive. H5N1 suferă mutaţii rapide şi are a înclinaţie de a dobândi gene de la virusurile care infectează alte specii de animale. Abilitatea sa de a cauza boală severă la oameni a fost dovedită în două cazuri, în plus, studiile de laborator au dovedit că extrase din acest virus au o patogenicitate înaltă şi pot cauza boala severă la oameni. Păsările care supravieţuiesc infecţiei, excretă virusul cel puţin 10 zile, oral şi prin fecale, astfel facilitând răspândirea ulterioară în pieţele

de păsări vii şi la păsările migratorii.

Epidemia de gripă aviară de înaltă patogenicitate cu H5N1 care a început la mijlocul lunii decembrie 2003 în Republica Coreană şi care se întâlneşte acum în alte ţări asiatice este de un interes special pentru sănătatea publică. Variantele H5N1 au demonstrat capacitatea de a infecta direct indivizii umani în 1997 şi s-au comportat la fel din nou în Vietnam în ianuarie 2004. Răspândirea infecţiei la păsări creşte posibilitatea de infecţie directă la oameni. Dacă mai mulţi oameni se infectează de- a lungul timpului, creşte de asemenea probabilitatea ca în cazul în care indivizii umani s-au infectat simultan cu tulpini ale gripei aviare şi umane, să poată servi ca "rezervor mixt" pentru apariţia unui nou subtip cu suficiente gene umane ce vor fi uşor de transmis de la o persoană la alta. Un asemenea eveniment ar putea marca începutul unei pandemii gripale.

Pandemiile gripale pot fi prevenite?

Bazat pe modelele istorice, putem să ne aşteptăm ca pandemiile gripale să se producă in medie de trei până la patru ori în fiecare secol când apar noi tipuri de virus şi sunt uşor de transmis de la o persoană la alta. Totuşi, apariţia pandemiilor gripale nu este predictibilă. În secolul 20, marea pandemie gripală din 1918-1919 care a cauzat un număr estimat de 40 până la 50 milioane decese în întreaga lume, a fost urmată de pandemiile din 1957-1958 şi 1968-1969.

Experţii sunt de acord că altă pandemie gripală este inevitabilă şi posibil iminentă.

Majoritatea experţilor din domeniul gripei sunt de asemenea de acord că distrugerea promptă a întregii populaţii de păsări de curte din Hong Kong în 1997, probabil a evitat o pandemie.

Mai multe măsuri pot ajuta la minimizarea riscurilor globale de sănătate publică, care pot apărea din epidemiile întinse de gripă aviară cu H5N1 de înaltă patogenicitate la păsări. O prioritate imediată este oprirea răspândirii ulterioare a epidemiei la populaţiile de păsări de curte. Vaccinarea persoanelor cu risc mare de expunere la păsările de curte infectate, utilizând vaccinuri existente eficace împotriva tulpinilor gripale umane care circulă în prezent, poate reduce probabilitatea co-infecţiei indivizilor umani cu tulpini gripale şi aviare şi astfel reduce riscul schimbării genelor. Lucrătorii implicaţi în distrugerea populaţiilor de păsări de curte trebuie să fie protejaţi de îmbrăcaminte şi echipament corespunzător împotriva infecţiei. Aceşti lucrători trebuie, de asemenea, să primească medicamente antivirale ca masură profilactică.

Când se produc cazuri de îmbolnăviri cu gripă aviară la indivizii umani, sunt necesare informaţii urgente privind extinderea infecţiei gripale la animale precum şi la oameni şi virusurile gripale aflate în circulaţie pentru evaluarea riscurilor de sănătate publică şi pentru a lua cele mai bune măsuri de protecţie. Investigaţia detaliată a fiecărui caz este esenţială. În timp ce OMS şi membrii reţelei sale globale de gripă împreună cu celelalte agenţii internaţionale pot ajuta multe dintre aceste activităţi, oprirea cu succes a riscurilor de sănătate publică depinde de asemenea de sistemele de supraveghere existente.

Dacă toate aceste activităţi pot reduce probabilitatea apariţiei unei tulpini pandemice, la întrebarea dacă o altă pandemie gripală poate fi prevenită nu se poate răspunde cu certitudine.

Evoluţia clinică şi tratamentul cazurilor de îmbolnăviri umane cu gripă aviară H5N1

Informaţiile publicate privind evoluţia clinică a infecţiei umane cu gripă aviară cu H5N1 sunt limitate la studiile cazurilor epidemiei din 1997 de la Hong Kong. În acea epidemie pacienţii au prezentat simptome de febră, usturime în gât, tuse şi în mai multe cazuri fatale, detresă respiratorie gravă, secundară pneumoniei virale. Au fost afectaţi adulţi şi copii anterior sănătoşi precum şi cei cu afecţiuni cronice.

Testele pentru diagnosticul tuturor tulpinilor gripale de la animale şi oameni sunt rapide şi sigure. Multe laboratoare din reţeaua globală a OMS, au facilităţile necesare de înaltă securitate şi reactivi pentru efectuarea acestor teste precum şi experienţă considerabilă. Testele rapide la patul bolnavului pentru diagnosticul gripei umane sunt de asemenea disponibile, dar nu au precizia testării mult mai aprofundate din laboratoare care este necesară în prezent pentru înţelegerea deplină a majorităţii cazurilor recente şi determinării infecţiei umane direct de la păsări sau de la persoană la persoană.

Medicamentele antivirale, dintre care unele pot fi utilizate atât pentru tratament cât şi pentru prevenire, sunt eficace clinic împotriva tulpinilor virale gripale A la adulţi şi copii anterior sănătoşi, dar au unele limite. Unele dintre aceste medicamente sunt de asemenea scumpe şi stocurile limitate.

Experienţa în producerea vaccinurilor gripale este de asemenea considerabilă, în special pentru schimbările compoziţiei vaccinului în fiecare an pentru a se potrivi modificărilor virusului aflat în circulaţie din cauza modificării antigenice. Cu toate acestea sunt necesare cel puţin 4 luni pentru producerea unui nou vaccin în cantităţi semnificative, capabil să confere protecţie împotriva unui nou subtip viral.

Gripa pandemică AH_1N_1 (2009-2010) este determinată de virusul gripal AH_1N_1 de origine porcină, numit de de OMS virusul AH_1N_1 /09, după anul de apariţie; este un descendent al virusului gripei spaniole care a determinat pandemia devastatoare: 1918-1919. Tulpina conţine material genetic rearanjat din trei surse: virusul gripal aviar, porcin şi uman ceea ce i-a dat posibilitatea acestui salt între specii. Primul caz anunţat: în aprilie 2009 în Mexic (Veracruz); o lună mai târziu sunt semnalate cazuri în SUA şi Canada.

În iunie 2009, OMS anunţă alertă pandemică de nivel 6 (se referă la extinderea geografică şi nu la gravitate) care se închide în august 2010. Vârful pandemiei localizat în august 2010, corespunde celor 622.482 cazuri declarate şi confirmate serologic. Mortalitatea la nivel mondial a ajuns la aproape 19.000 pacienţi.

Modalitatea de transmitere aerogenă; nu are legatură cu consumul de carne de porc.

Simptomatologia are tablou clinic clasic pentru gripă; s-au descris cazuri de insuficienţă respiratorie acută care au necesitat ventilataţie mecanică.

Tratamentul antiretroviral a constat în administrare de Oseltamivir (TAMIFLU) 2-3 tb/zi sau Zanamivir (Relanza) sub formă de aerosoli.

Cazurile grave au primit antibioterapie.

III.6. DIFTERIA

Definiţie. Difteria este o boală infecţioasă acută, transmisibilă, provocată de *Corynebacterium diphteriae*, care rămâne la poarta de intrare, se multiplică şi determină fenomene locale (edem şi false membrane) şi elaborează o toxină care difuzează în organism, determinând fenomene toxice la distanţă, în diferite organe.

Etiologie. Agentul etiologic este *Corynebacterium diphtheriae*, bacil gram-pozitiv, aerob, imobil, nesporulat, care se colorează neomogen. Bacteriile măsoară 2 până la 6 mm în lungime, 0,5 până la 1 mm în lăţime, au aspect de măciucă, sunt frecvent dispuse în mănunchiuri (litere chinezeşti) sau în linii paralele (palisade); au rezistenţă medie în mediul extern.

Pe medii selective conţinând telurit de potasiu, *C. diphtheriae* formează colonii de culoare gri spre negru. Pe baza morfologiei coloniilor şi a altor teste biochimice, se diferenţiază trei biotipuri desemnate *gravis*, *mitis* şi *intermedius*.

Unele tulpini de *C. diphtheriae* produc toxina difterică, formată din două fragmente: fragmentul A şi B. Fragmentul B este responsabil de fenomenele inflamatorii locale, iar fragmentul A produce leziunile nervoase. O singură moleculă de fragment A pătrunsă în citoplasmă, poate ucide celula. Difteria respiratorie este determinată frecvent de tulpini toxinogene (tox+) de *C. diphtheriae*, dar difteria cutanată este frecvent cauzată de tulpini nontoxinogene (tox-).

Prin tratarea toxinei difterice cu formaldehidă se obţine conversia acesteia la un produs nontoxic, denumit anatoxina difterică. Imunizarea cu anatoxină determină formarea de anticorpi (antitoxină) care neutralizează toxina şi previn difteria. Protecţia este de durată numai când titrul anticorpilor antidifterici este mai mare de 1 unitate/mL.

Epidemiologie. Sursa de infecţie - bolnavul cu formă tipică (contagios înainte de debutul clinic, timp de 10-30 zile, uneori în convalescenţă până la 3 luni; antibioticele scurtează perioada de contagiozitate), bolnavul cu formă atipică si purtătorii aparent sănătoşi (1-5% din populaţie), faringieni, nazali; sunt de obicei persoane cu infecţii ale căilor respiratorii superioare. Indicele de contagiozitate variază în jurul valorii de 20%; copiii sub 6 luni, născuţi din mame imune, nu se îmbolnavesc.

Receptivitatea la infecţie este maximă între 2 şi 5 ani şi scade treptat până la vârsta adolescenţei, fie ca urmare a vaccinării, fie ca o consecinţă a infecţiei naturale.

Cale de transmitere: aerogenă prin picături,directă, prin contact cu persoane infectate sau indirectă prin obiecte de uz contaminate, alimentara- excepţional.

Patogenie. Poarta de intrare este reprezentată de mucoasele faringoamigdaliană (96-98%), laringeană (l-2%), nazală (0,5%) - excepţional conjunctivală, genitală, pielea lezată, urechea -, unde toxina produce edem şi hiperemie ce sunt frecvent urmate de necroză epitelială şi inflamaţie acută; coagularea exsudatului dens fibrinopurulent produce o *pseudomembrană*, de culoare alb-gălbuie spre brună, alcătuită din 3 straturi: stratul I cu detritusuri celulare, stratul II cu fibrină şi stratul III format din leucocite, bacili difterici şi celule moarte; este foarte aderentă de ţesuturile subjacente.

Toxina diftерică acţionează atât local, cât şi sistemic. Toxina absorbită poate produce miocardită, nevrită şi necroză focală în diferite organe, incluzând rinichii, ficatul şi glandele suprarenale. Aceste modificări sunt urmate în câteva săptămâni de degenerarea granulară a fibrelor musculare (uneori cu degenerarea grasă a miocardului), progresând către mioliza şi, în final, înlocuirea fibrelor musculare distruse cu ţesut de fibroză. Astfel, difteria poate produce afectare cardiacă ireversibilă, iar în polinevrita diftерică, modificările patologice includ pierderi zonale ale tecilor de mielină ale nervilor periferici şi vegetativi. Alte alterări în celulele intoxicate sunt secundare inhibiţiei sintezei proteice.

Diagnostic clinic. Incubaţia: 2-6 zile.Tabloul clinic este dependent de localizarea şi intensitatea procesului difteric.

Angina diftерică (faringita):

- *debut* treptat cu febră moderată care creşte gradat, astenie intensă, greaţă însoţită sau nu de vărsături, anorexie şi dureri faringiene. Examenul obiectiv evidenţiază roşeaţă de nuanţă închisă, cu exudat opalin care se transformă rapid în false membrane alb-sidefii foarte consistente;
- *faza de stare*: falsele membrane se extind rapid, în câteva ore cuprind tot faringele, sunt foarte aderente, iar dacă sunt smulse cu penseta lasă o ulceraţie sângerândă cu refacerea membranelor în 24 ore; sunt constituite din mucoasă faringiană necrozată sub acţiunea toxinei difterice, cu producere de inflamaţie şi tromboză în submucoasă. Sunt însoţite de edem faringian intens, care se poate exterioriza.

La examenul obiectiv se constată adenită submandibulară şi laterocervicală cu periadenită şi edem inflamator ce deformează aspectul gâtului (mult îngroşat, moale şi sensibil)- „gât de taur”. Concomitent apar semne generale de toxemie: febră 38-39°C, greaţă, vărsături, astenie, facies palid, încercănat, puls slab tahicardic, hipotensiune arteriala. Laboratorul evidenţiază leucocitoză (peste 10.000 elemente/mm^3) cu neutrofilie şi devierea la stânga a formulei leucocitare; apar chiar şi mielocite. În caz de afectare renală se constată:oligurie, albuminurie, cilindrurie.

Difteria laringiană (crup difteric): poate fi primară, ca manifestare izolată a difteriei sau secundară, prin extinderea procesului de la nivel faringian; apare la 20-30 % din cazurile de difterie, fiind mai frecventă la copiii mici cu rezistenţă scăzută. Se manifestă clinic ca o laringită obstruantă.

Debut cu febră, disfonie, tuse aspră, spastică, stridor, tiraj, dispnee, accese de sufocare, uneori afonie. Examenul obiectiv evidenţiază false membrane pe mucoasa epiglotei, glotei şi a coardelor vocale, care sunt inflamate.

Prezintă o evoluţie etapizată, în trei etape, cu durată de câte 1-3 zile:

- *etapa disfonică*: debutează în a 3-5-a zi de boală, cu disfonie, tuse spasmodică, lătrătoare, zgomotoasă, după care vocea şi tusea se sting până la afonie şi apare o uşoară jenă la respiraţie; laringoscopia evidenţiază mucoasă epiglotică şi laringiană congestionate, exudat fibrinos care strâmtează glota şi acoperă corzile vocale;
- *etapa dispneică*: apare dispneea constantă, inspiratorie cu cornaj (inspir zgomotos, şuierător), apoi şi expiratorie, cu tiraj, polipnee progresivă, cianoză, accese paroxistice de sufocaţie periodice, agitaţie, anxietate; laringoscopia constată obstruarea completă a spaţiului glotic cu predominenţa edemelor;
- *etapa asfixică*: se caracterizeză prin somnolenţă, polipnee superficială, semne de şoc şi encefaloză hipoxică (convulsii, comă), care duce la deces în acces de sufocaţie dacă nu se realizează intubare sau traheostomie.

Procesul difteric se poate extinde de la laringe la întreg arborele traheo-bronşic, realizând traheo-bronşită difterică, cu caracter obstructiv şi eliminarea de false membrane, sub formă de mulaj bronşic.

Rinita difterică: este foarte contagioasă şi se caracterizează prin catar, obstrucţie nazală, adenopatie submaxilară monolaterală, uneori epistaxis, false membrane, secreţie sero-sanguinolentă, care poate eroda narina.

Difteria cutanată: apare de obicei ca o infecţie cu *C. diphtheriae* a unor dermatoze preexistente afectând în ordine descrescătoare a frecvenţei, membrele inferioare, membrele superioare, capul sau trunchiul. Aspectele clinice sunt similare cu cele ale unei infecţii bacteriene cutanate secundare. În regiunile tropicale, modalitatea de prezentare a difteriei cutanate include ocazional aspectul morfologic distinct de ulcere ”perforate”, acoperite de cruste sau membrane necrotice, prezentând margini bine delimitate.

Localizări rare: difterie conjunctivală: lacrimare, edem intens conjunctival şi palpebral, constituire de membrane ce se detaşează cu greutate lăsând zone sângerânde şi care se refac cu mare rapiditate;

- otita difterică: este rară, afectează canalul auditiv extern şi este însoţită de exudat purulent;
- difterie anală şi vulvovaginală prezintă leziuni ulcerative şi cu formare de false membrane la nivelul regiunii perineale.

Complicaţii specifice:

A. Cardiovasculare*:*

- *miocardita toxică precoce*, apare în primele 10 zile de boală, la 25-55% din pacienţi şi se caracterizează prin anomalii

electrocardiografice ce includ modificări de ST şi undă T, grade variabile de bloc şi aritmii, incluzând fibrilaţie atrială, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară sau fibrilaţie ventriculară, iar semnele clinice includ asurzirea zgomotelor cardiace, ritm de galop, sufluri sistolice şi astenie progresivă, dispnee, insuficienţă cardiacă congestivă cu progresie acută sau insidioasă, şi uneori stop cardiac;

- *miocardita toxică tardivă*, apare în săptamâna a 2-3-a de boală cu simptome clinice mai uşoare.

***B. Neurologice**:*

- *paralizie de văl palatin*, apare în timpul primelor 2 săptămâni cu tulburări de deglutiţie şi fonaţie (deglutiţia devine dificilă, voce nazonată şi lichidele ingerate pot fi regurgitate pe nas);
- după câteva săptămâni pot aparea semne bulbare adiţionale, *paralizia muşchilor oculomotori şi ciliari* apărând mai frecvent, cu strabism, ptoză palpebrală, nistagmus; acestea pot fi urmate de afectarea altor nervi cranieni;
- *polinevrita periferică* apare în mod tipic la 1-3 luni după debutul difteriei, cu slăbiciunea porţiunilor proximale ale extremităţilor, care se propagă distal; pot apărea parestezii, cel mai frecvent cu distribuţie în „mănuşă-şosetă"; aproximativ jumătate din pacienţii cu neuropatie difterică prezintă semne de denervare vagală cardiacă şi o proporţie mai mică din acest grup prezintă anomalii ale funcţionării baroreceptorilor. De obicei, polinevrita se vindecă în totalitate, timpul necesar ameliorării fiind aproximativ egal cu cel cuprins între expunere şi apariţia simptomelor.

***C. Renale**:*

- *nefroza toxică* prin leziuni degenerative, hemoragice şi necrotice;
- necroza tubulară, putând merge până la insuficienţa renală (rar).

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza datelor:

- *epidemiologice* (focar sau contact cunoscut, situaţie epidemică în zonă);
- *anamnestice* (absenţa vaccinării);
- *clinice* (aspectul caracteristic cu pseudomembrane nedetaşabile la nivelul mucoasei orofaringelui, palatului, nazofaringelui, nasului sau laringelui, edem faringian şi cervical, complicaţii precoce caracteristice, crup). Orice suspiciune obligă un examen de laborator imediat. Nu se va aştepta rezultatul acestor cercetări bacteriologice pentru iniţierea tratamentului.
- *paraclinice*: - izolarea *C. diphtheriae* din leziunile locale (tampon nazal, faringian sau alte leziuni suspectate a fi infectate), cultura pe mediu selectiv cu telurit, mediu Tinsdale, Loeffler. Trebuie testată toxicitatea tuturor tulpinilor de C.diphtheriae izolate, tulpinile

principale putînd fi rapid monitorizate pentru toxinogenitate prin reacţia de polimerizare în lanţ;

- examen microscopic direct (bacilii apar lungi, aşezaţi frecvent izolat sau în perechi de forma literelor unghiulare, cu aspect măciucat).

Diagnosticul diferenţial:

- pseudomembranele difterice trebuie deosebite de alte exsudate faringiene, incluzând cele din infecţia cu streptococi β-hemolitici de grup A, mononucleoza infecţioasă, faringite virale, infecţii cu fuzospirili şi candidoză, angina ulcero-membranoasă Vincent, angina herpetică;
- limfadenita cervicală, peritonsilita, abcesul retrofaringian;
- localizare laringiană: epiglotita (*H.influenzae*), alte laringite (virusuri gripale, paragripale), corpi străini;
- localizare traheală: traheita (bacteriană, virală), aspiraţie corpi străini;
- localizare tegumentară - escare;
- localizare vaginală - candidoză, gonococ.

Tratament

Etiologic: decizia de a administra *antitoxina difterică* trebuie să se bazeze pe diagnosticul clinic de difterie, fără a aştepta confirmarea definitivă a laboratorului, fiecare zi de întârziere fiind asociată cu creşterea mortalităţii.

Doza de antitoxină difterică recomandată în prezent de Comitetul pentru Boli Infecţioase al Academiei Americane de Pediatrie se bazează pe localizarea infecţiei primare şi pe durata şi severitatea bolii:

- între 20.000-40.000 UI pentru boala aparută de 48 ore sau mai puţin şi afectând faringele sau laringele,
- între 40.000-60.000 UI pentru infecţiile nazofaringiene,
- între 80.000-100.000 UI pentru boala care este extinsă, prezentă de trei sau mai multe zile sau care este acompaniată de edem cervical. Antitoxina se administrează intravenos în soluţie salină, în 60 de minute pentru a neutraliza rapid toxina nelegată. Alergia la antitoxina difterică se testează prin efectuarea unui test conjunctival sau intradermic cu antitoxină pentru hipersensibilitatea imediată.

Antibioterapie: scopul principal al acesteia pentru pacienţi sau pentru purtători este de a eradica bacilul difteric şi de a preveni transmiterea de la pacienţi la contacţii susceptibili.

Se recomandă utilizarea eritromicinei, penicilinei G, rifampicinei sau clindamicinei, timp de 14 zile. Distrugerea bacilului difteric trebuie dovedită prin culturi negative din probe luate în două sau trei zile succesive, începând cel puţin după 24 de ore de la terminarea tratamentului antibiotic.

Tratament suportiv, monitorizarea funcţiei respiratorie şi cardiacă, în caz de obstrucţie a căilor respiratorii, intubarea precoce sau traheostomia.

Profilaxia se face prin administrarea trivaccinului DTP (diftero-tetano-pertusis). La copilul mic se administrează în total 3 doze de vaccin, intramuscular, la interval de o lună, urmate de revaccinare la 1,5 ani şi la 6 ani. Periodic, după vaccinare se poate administra anatoxină difterică, pentru menţinerea imunizării.

La pacienţii cu plăgi murdare, se administrează obligatoriu anatoxină tetanică sub formă de vaccin DTP; astfel este menţinută imunitatea în faţa tetanosului dar şi a difteriei. Infecţia difterică nu conferă neapărat imunitate, de aceea toţi pacienţii vindecaţi vor fi ulterior vaccinaţi.

De asemenea, vor fi evaluaţi şi supravegheaţi timp de o săptămână, toţi indivizii aparent sănătoşi care au intrat în contact cu bolnavii difterici. Contacţii apropiaţi vor fi revaccinaţi; se poate administra acestora şi un regim preventiv cu antibiotice pentru a preîntâmpina declanşarea bolii.

Capitolul IV
BOLI CU POARTĂ DE INTRARE DIGESTIVĂ

IV.1. BOALA DIAREICĂ ACUTĂ

Boala diareică acută (BDA) continuă să reprezinte o importantă cauză de morbiditate şi mortalitate în întreaga lume atât la copii cât şi la adulţi. BDA este a doua cauză de deces după bolile cardiovasculare.

În cadrul florei bacteriene enterice 99,9% sunt bacterii anaerobe (10^{11} organisme/gram de materii fecale normale): *Bacteroides*, peptostreptococi, peptococi, clostridii. Aerobii sunt *E. coli* (10^8/g), *Klebsiella, Proteus*, enterococi şi alte specii (10^5 -10^7/g).

Tabel 4.1. Etiologia BDA

MICROORGANISMELE IMPLICATE ÎN BDA	
Bacterii – *Shigella* – *E. coli* (tulpini enteroinvazive, enterohemoragice, enterotoxigene) – *Salmonella* sp – *Vibrio cholerae* – *Vibrio parahaemolyticus* – *Clostridium difficile* – *Clostridium perfringens* – *Campylobacter jejuni* – *S. aureus* – *Bacillus cereus* – *Yersinia enterocolitica*	**Virusuri** – *Rotavirusuri* – *Astrovirusuri* – *Calicivirusuri* – *Adenovirusuri* – *Parvovirusuri (Norwalk, Hawaii, etc)* – *Coronavirusuri* **Paraziţi** – *Entamoeba histolytica* – *Giardia lamblia* – *Cryptosporidium*

Patogenie

Există trei tipuri de infecţii enterale:

Tip I – prin mecanism *neinflamator* (secreţie de enterotoxină sau aderenţă/ invazie superficială).

Pierderile lichidiene de la nivelul intestinului subţire sunt rezultatul unuia din următoarele mecanisme:

- acţiunea toxinelor bacteriene (toxina *Vibrio cholerae* sau enterotoxina *E. coli*) la nivelul epiteliului intestinal determină creşterea nivelului de AMP ciclic prin intermediul adenil ciclazei, fiind astfel stimulată secreţia de apă şi electroliţi.

- malabsorbţia carbohidraţilor, mai ales în intestinul subţire (rotavirusuri).

Afecţiunea se caracterizează prin pierderea unui volum mare de apă şi electroliţi (intestinul subţire proximal) în absenţa leucocitelor în scaun.

Etiologia acestui tip de diaree:

- *S. aureus*
- *Vibrio cholerae*
- *Bacillus cereus*
- *E. coli* (enterotoxigen) -ETEC
- *Clostridium perfringens*
- *Rotavirus, v. Norwalk-like*
- *Giardia lamblia*
- *Cryptosporidium.*

Tip II - caracterizată prin distrucţie inflamatorie a mucoasei ileale sau colice (prin invazie sau citotoxină), producînd o afecţiune dizenteriformă. Examinarea materiilor fecale relevă leucocite polimorfonucleare şi un nivel crescut de lactoferină.

Etiologie:

- *Shigella*
- *E. coli* (enteroinvazivă - EIEC şi enterohemoragică - EHEC)
- *Salmonella enteritidis*
- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Clostridium difficile*
- *Campylobacter jejuni*
- *Entamoeba histolytica.*

Tip III - caracterizată prin penetrarea mucoasei intacte până la sistemul reticuloendotelial. Procesul este localizat la nivelul intestinului subţire distal.

Afecţiunea produsă se caracterizează prin febră (afecţiune sistemică febrilă) cu/fără diaree.

Examinarea materiilor fecale relevă leucocite mononucleare.

Etiologie:

- *Salmonella typhi*
- *Yersinia enterocolitica*

Factorii ***intestinali ai gazdei*** care sunt implicaţi în protecţie/susceptibilitatea de a dezvolta boala sunt:

- Vârsta (ex. predispoziţia copiilor pentru sindrom hemolitic-uremic);
- Igiena personală. Doza infectantă pentru *Shigella* este de doar 10 - 100 microorganisme, dar pentru alţi agenţi patogeni este mult mai mare, condiţie realizată prin ingestia alimentelor contaminate (100.000-100.000.000 microorganisme).
- Aciditatea gastrică distruge bacteriile enterice. La un pH gastric normal (< 4), peste 99,9% din bacteriile coliforme ingerate sunt omorâte în 30 minute.
- Motilitatea intestinală favorizează absorbţia fluidelor şi ajută la menţinerea unei distribuţii normale a microflorei.
- Flora bacteriană normală acţionează în competiţie pentru spaţiu şi nutriente cu microorganismele patogenice. Acizii graşi cu lanţuri scurte produşi de o parte din flora intestinală pot inhiba patogenii. Diareea asociată utilizării de antibiotice este consecinţa alterării echilibrului în cadrul microflorei enterice normale.
- Imunitatea intestinală este reprezentată de elemente celulare (fagocite)

şi umorale (anticorpi proveniţi din sânge – IgM şi IgG şi anticorpi produşi local - IgA). Anticorpii intestinali pot interacţiona cu antigenele bacteriene cum ar fi: endotoxina, capsula, exotoxinele.

- Laptele uman este protector deoarece reduce expunerea la mediul înconjurător contaminat şi conţine factori protectori de tipul: lactoferină, lizozim, lactoză, fagocite, fosfaţi în cantitate redusă, pH scăzut (bifidobacterii) şi fracţii de oligozaharide.

Factorii microbieni implicaţi în producerea bolii sunt:

- *Toxine:*
  - Neurotoxine (*Clostridium botulinum, S. aureus, B. cereus*)
  - Enterotoxine (*V. cholerae, E. coli, Salmonella, Shigella dysenteriae, B. cereus);*
  - Citotoxine (*Shigella, C. perfringens, V. parahemolyticus, S. aureus, EHEC, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni);*
- *Capacitatea de aderare;*
- *Capacitatea de invazie;*
- *Alţi factori de virulenţă:* motilitate, chemotaxie, producerea de mucinază.

Tabel 4.2. *Etiologia prezumptivă a diareei infecţioase raportată la perioada de incubaţie*

Perioada de incubaţie	**< 6 ore**	**6-24 ore**	**16-72 ore**
Germeni	*S.aureus* *B.cereus*	*C.perfringens* ***B.cereus***	*Norovirus, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, E.coli* (ET, producătoare de toxină Shiga), *Vibrio, Giardia, Cyclospora, Cryptosporidium*

Nu se recomandă investigaţii la pacienţii cu diaree în primele 24 ore de la debut.

Investigaţiile de laborator se impun în următoarele situaţii:

- Diaree cu durata >1 zi;
- Deshidratare;
- Diaree severă;
- Scaune cu sânge;
- Diaree de tip inflamator (suspectată pe baza prezenţei febrei, tenesmelor şi a scaunelor cu sânge şi confirmată prin examenul microscopic al materiilor fecale cu decelarea PMN sau prin testul lactoferinei);
- Diaree survenită în cursul spitalizării;
- Izbucniri epidemice.

Tabel 4.3. *Manifestări clinice în funcţie de agentul etiologic implicat*

Patogen	Manifestări clinice					Modalităţi de transmitere
	Febră	Dureri abdominale	Greţuri Vărsă-turi	Scaun cu sânge	Prezenţa PMN în m.f.	
Salmonella	+	+	+/-	+/-	+	alimente
Campylobacter	+	+	+/-	+/-	+	Carne pui
Shigella	+	+	+	+/-	+	Interumană
E.coli producătoare de toxină Shiga	+/-	+	+/-	+	-	Hamburger insuficient preparat, etc
C. difficile	+/-	+/-	ic	+/-	+	Nosocomială trat. cu Ab
Vibrio	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	Fructe de mare
Yersinia	+	+	+/-	+/-	+/-	lapte
E. histolytica	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	Călătorii la tropice
Giardia	nc	+	+/-	ic	ic	Apă infestată /transmitere interumană
Cryptospori-dium	+/-	+/-	+/-	ic	+/-	Apă infestată, imunodepresie
Cyclospora	+/-	+/-	+/-	ic	ic	Alimente in-festate, călătorii
Norovirus	+/-	+	+	ic	ic	interumană

ic-inconstant

Examene de laborator:

- Examenul microscopic al materiilor fecale (m.f.) pentru decelarea PMN are o sensibilitate şi specificitate pentru stabilirea diagnosticului de diaree inflamatorie de 73% şi, respectiv, 84%;
- Etiologia diareei inflamatorii: *Shigella, E. coli* (enteroinvazivă, enterohemoragică), *Salmonella, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, Campylobacter jejuni, Entamoeba histolitica, Yersinia enterocolitica;*
- Etiologia diareei neinflamatorii: *Vibrio cholerae, E.coli* producătoare de toxină shiga, *Rotavirus, Norovirus, Giardia lamblia, Cryptosporidium*;
- Testarea lactoferinei în m.f. (marker al prezenţei neutrofilelor în M.F); sensibilitatea şi specificitatea testului pentru diareea inflamatorie este de 92%, respectiv, 79%;
- Coproculturi: *Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. coli* O157:H7, *Yersinia*, rotavirusuri, Norovirus. Rezistenţa la ampicilină, ampicilină/sulbactam, ceftriaxonă, fluoroquinolone a *Salmonella spp*. (în estul României) este de 42,7%, 28%, 8% şi, respectiv 3%, a

Shigellei, pentru aceleaşi antibiotice – 57,8%, 28%, 0% şi, respectiv 0%, a *E. coli* – 73%, 31%, 10% şi, respectiv, 1,5%;
- Examene coproparazitologice: *Giardia, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium, Cyclospora, Isospora belli;*
- Detectarea toxinelor în m.f. (toxina Shiga a *E. coli* sau toxina A şi B a *C. difficile*);
- Serologie: *Yersinia enterocolitica, Vibrio holerae;*
- Teste adiţionale de evaluare a sindromului diareic: determinarea constantelor biochimice în ser, hemoleucogramă, hemoculturi, sumar de urină, radiografie abdominală, eventual, rectoscopie, endoscopie, colonoscopie, detectarea serotipurilor şi subtipurilor de *E. coli* în caz de epidemii.

Recomandări pentru diagnosticul sindromului diareic:
- ***Diaree comunitară/diareea călătorilor*** (în special dacă este asociată cu febră şi sânge în m.f.) – se recomandă culturi/teste pentru: *Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. coli* O157:H7, *C. difficile* (dacă tratament recent cu antibiotice);
- ***Diareea nosocomială*** (debut după 3 zile de spitalizare): testarea toxinelor A/B a *C. difficile* şi evaluarea sindromului diareic ca la punctul A.
- ***Diareea persistentă>7 zile***: teste parazitologice, eventual, dacă HIV pozitiv, teste pentru *Microsporidii* şi *M. avium-complex;* se asociază şi testare ca la punctul A.

Tratament
Tratament etiologic

Tabel 4.4. *Terapia de primo-intenţie*

Forma clinică	Recomandări pentru adulţi	Comentarii
Diareea călătorilor Formă medie-severă	Ciprofloxacină Norfloxacină Levofloxacină1-5 zile	FQ precoce-reduc durata simptomelor (de la 3-4 zile la 1-2 zile) Copii: TMP
Diaree febrilă, în colectivităţi Suspiciune de infecţie sistemică	Ciprofloxacină Norfloxacină Levofloxacină 1-5 zile	E. coli produs de Shiga-toxină: evitarea agenţilor antiperistaltici
Diaree nosocomială severă	Întreruperea Ab. MDZ 1-1,5g/zi 10 zile dacă toxina *C.difficile* +	Tratamentul cu MDZ se întrerupe dacă toxina *C. difficile* este absentă
Diaree persistentă - suspiciune Giardia	MDZ: 250-750 mg x3/zi 7-10 zile	

Tabel 4.5. *Tratament în funcţie de etiologie*

Etiologie	Recomandări la adult
Shigella	FQ (ciprofloxacina 1g/zi/po, norfloxacina 800 mg/zi, levofloxacina 500 mg/zi) 1-3 zile, Trimetoprim-sulfametoxazol 320 mg-1600 mg/zi, 3 zile
Salmonella nontifoidice	Trimetoprim-sulfametoxazol sau FQ, sau ceftriaxonă 100 mg/kgcorp/zi timp de 5-7 zile Infecţii severe/ vârsta sub 1 an şi peste 50 ani/ proteze/ valvulopatii/ ASC severă/ cancer/ uremie
E. coli (ET, EP, EI)	FQ (ciprofloxacina 1g/zi/po, norfloxacina 800 mg/zi, levofloxacina 500 mg/zi) 1-3 zile, Trimetoprim-sulfametoxazol 320 mg-1600 mg/zi, 3 zile
E.coli producătoare de toxină Shiga (0157:H7)	Evitarea agenţilor antiperistaltici şi a antibioticelor (în special FQ şi trimetoprim-sulfametoxazol)
Yersinia	Antibioticele nu sunt absolut necesare In infecţiile severe: doxiciclina + aminoglicozide/ trimetoprim-sulfametoxazol/ FQ
Vibrio cholerae O1/O139	Doxiciclină, 300 mg doza unică/ tetraciclină 2 g/zi sau FQ doză unică
C.difficile toxigen	Întreruperea antibioticului ce a determinat infecţia; metronidazol 1-1,5 g/zi, 10 zile
Giardia	Metronidazol, 250-750 mgx3/zi, 7-10 zile
Cryptosporidium	Infecţie severă/pacienţi imunocompromişi: paromomicina + azitromicina/ nitazoxanid SIDA: terapie antiretrovirală Copii imunocompetenţi: nitazoxanid
Isospora	Trimetoprim-sulfametoxazol 320 mg-1600 mg/zi, 7-10 zile
Cyclospora	Trimetoprim-sulfametoxazol 320 mg-1600 mg/zi, 7-10 zile
Microsporidia	Albendazol 800 mg/zi 3 săptămâni, SIDA: terapie antiretrovirală
E.histolytica	Metronidazol 750 mgx3/zi, 5-10 zile +Iodochinol 750 mgx3/zi, 20 zile / paromomicină 500 mgx3/zi, 7 zile
Campylobacter	La imunocompetenţi: eritromicina în primele 4 zile de la debutul simptomelor (reduce portajul) La imunocompromişi/ gravide/ infecţii severe, prelungite/ recăderi: tratament antimicrobian (NU FQ)

Regimul igieno-dietetic include supe sărate, utilizarea dietei "BRAT" (banane, orez, mere rase, pâine prăjită) şi evitarea preparatelor de lapte (dat fiind posibilitatea instalării unui deficit tranzitor de lactoză).

Tratament simptomatic

Loperamida are acţiune antiperistaltică şi antisecretorie şi nu determină dependenţă. Este contraindicată în cazul diareei cu sânge sau atunci când se suspectează o diaree inflamatorie.

Subsalicilatul de bismut poate reduce durata diareei, greţurilor şi durerilor abdominale la cei cu diareea călătorilor.

Tratament patogenic

Tabel 4.6. *Evaluarea gradului de deshidratare*

Date clinice	Scădere în greutate		
	0-5%	**5-10%**	**10-15%**
Puls central	Bine bătut	Bine bătut	Slab/tahicardie
Puls periferic	Bine bătut	Slab/tahicardie	Absent
Turgor	N	Diminuat	Foarte scăzut
Globi oculari	N	Uşor încercănat	Enoftalmie
Musculatură	N	Crampe discrete	Crampe severe Tulburări de
Conştient	N	N	conştient
Flux urinar	N	Diminuat	Absent
Aspect mucoase	N	Uscate	Uscate
Tensiunea arterială	N	N	Scăzută

Principiile terapiei de rehidratare

Tabel 4.7. *Înlocuirea pierderilor lichidiene*

Scăderea greutăţii corporale	Volum de lichide de administrat
<5%	50 ml/kg
5-10%	50-100 ml/kg
10-15%	100-150 ml/kg

Tabel 4.8. *Acoperirea necesităţilor metabolice*

Greutatea corporală	Volum de lichide de administrat
1-10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	1000 ml+(50 ml/kg x nr kg>10 kg)
21-80 kg	1500 ml+(20 ml/kg x nr kg > 20 kg)

Cantitatea de NaCl care trebuie administrată este de 3 mmol/kg/zi, iar cea de K este de 2 mmol/kg/zi, indiferent de vârstă.

Administrarea de lichide în funcţie de pierderile prin scaun: maximum 50 ml/kg/zi.

Cantitatea totală de lichide (A+B+C) se administrează după cum urmează:

- 1/3 în primele 8 ore;
- 2/3 în următoarele 6 ore;
- Dacă sunt prezente semne de şoc : 10-20 ml/kg în 10-15 minute.

Administrarea intravenoasă a lichidelor este indicată în câteva situaţii:

- Deshidratare severă;
- La pacienţi cu vărsături cărora nu li se pot administra soluţii orale de rehidratare;
- La pacienţi care elimină cantităţi mari de lichide prin scaun > 10 ml/kg/oră.

Soluţiile recomandate pentru corectarea deficitelor iniţiale sunt: Ringer lactat, soluţii normo saline (doar pentru o scurtă perioadă):

- Dacă există deshidratare **izotonă**: soluţii ce conţin 50 mmol Na + gucoză (5-10%) în proporţie de 1:3;
- Dacă există deshidratare **hipotonă**: glucoză (10%) + soluţii de 75 mmol Na/l (1:2);
- Cantitatea de bicarbonat (ml soluţie 8,4%) care trebuie administrată = EB x Greutatea corporală x 0,3 (EB=exces baze);
- Dacă există deshidratare **hipertonă**: soluţii izotonice (Ringer lactat, soluţii normo saline) până când Na <145 mEq/l, şi apoi, Na 50mmol în soluţie de glucoză 5-10% (1:3).

DIAREEA VIRALĂ

Infecţia cu rotavirusuri se manifestă, în general, prin diaree acută, apoasă, voluminoasă, însoţită sau nu de vărsături.

Diagnosticul se poate stabili prin microscopie electronică, detecţia antigenului sau detecţia genomului (RT-PCR) - ultima metodă fiind cea mai sensibilă şi pentru genotipul viral.

Infecţia cu astrovirusuri reprezintă a doua cauză, ca frecvenţă, a diareei la copiii spitalizaţi. Manifestările clinice sunt similare cu cele ale rotavirusurilor, dar, în general, sunt mai puţin severe.

Caliciviridaele umane au o morfologie tipică de "stea a lui David", fiind virusuri mici şi rotunde. Infecţia cu calicivirusuri determină diaree/vărsături epidemice sau sporadice.

DIZENTERIA BACTERIANĂ

Shigella spp. este principala cauză a dizenteriei în întreaga lume, fiind asociată şi cu sindromul hemolitic - uremic. Există 4 specii de *Shigella* (A-D): *Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei* şi *Shigella boydii.* Shigella este o bacterie facultativ intracelulară.

Dizenteria se caracterizează prin emisia frecventă de materii fecale cu mucus şi sânge în cantitate mică şi prin prezenţa tenesmelor şi a durerilor abdominale.

Riscul transmiterii interumane a acestui patogen este foarte mare.

Patogenie. Invazia Shigellei la nivelul colonului determină o colită inflamatorie a cărei severitate poate fi variabilă. Asociat fenomenelor invazive produce o toxină *shiga* care inhibă ireversibil funcţia ribozomală de sinteză a proteinelor.

Manifestări clinice. Perioada de incubaţie variază de la 6 ore la 9 zile (de regulă <72 ore).

Debutul se manifestă prin febră, urmată de instalarea diareei: cantitate mică de materii fecale (m.f.) cu sânge şi mucus.

Pacienţii prezintă dureri abdominale, tenesme şi dureri la defecaţie.

Manifestările extraintestinale sunt: astenie, cefalee, meningism, uneori convulsii.

Complicaţii:

- Sindromul hemolitic-uremic;
- Colita pseudomembranoasă;
- Artrita reactivă (10%) – la 2 - 5 săptămâni după episodul de dizenterie;
- Prolaps rectal;
- Sindrom Reiter (artrită, uretrită şi conjuntivită);
- Megacolon toxic;
- Enteropatia cu pierdere de proteine.

Diagnostic diferenţial

Procese infecţioase specifice: Dizenteria amoebiană, dizenteria cu Schistosoma, febra tifoidă, febra enterală (*Salmonella cholerae suis, paratyphi*), yersinioza, giardiaza, trichineloza, tuberculoza intestinală.

Proctite: Chlamidială, herpetică (virus herpes simplex), gonococică şi cauzată de *Treponema palidum.*

Alte sindroame*:*

- Enterocolita necrozantă;
- Enterita necrotică;
- Enterocolita pseudomembranoasă (*Clostridium difficile*);
- Diverticulita;
- Tiflita.

Intoxicaţia cu metale grele (As, Sn, Fe, Cd, Hg, Pb)

Sindroame fără o cauză infecţioasă cunoscută:

- Colita ulcerativă idiopatică;
- Boala Chron;
- Colita ischemică;
- Enterita de iradiere.

Cauze endocrine neinfecţioase:

- Carcinom medular de tiroidă;
- Tumori carcinoide;
- Alte tumori benigne sau maligne asociate cu creşterea serică a prostaglandinelor, peptidelor intestinale vasoactive;
- Sindromul Zollinger-Elison;
- Tireotoxicoza.

Tulburări de absorbţie la nivelul intestinului subţire: sprue tropical, deficite enzimatice, încărcare salină.

Diaree cronică neinflamatorie şi neinfecţioasă: sindroame de deficienţe congenitale (deficit de dizaharidaze, enteropatia la gluten, alcaloza hipercloremică familială), alergii alimentare (lapte).

Tumori, polipoza.

Principii de tratament ale diareei infecţioase (vezi tratamentul bolii diareice acute). Tratamentul constă în:

- Corectarea şi menţinerea hidratării;
- Eliminarea agentului etiologic dacă este posibil;
- Menţinerea unei nutriţii adecvate.

IV.2. TOXIINFECŢIILE ALIMENTARE

Toxiinfecţiile alimentare (TIA) sunt afecţiuni acute, care apar după consumul de alimente contaminate cu microorganisme sau cu toxinele lor, cu caracter epidemic sau sporadic, manifestate clinic prin fenomene gastrointestinale sau neurologice, cu debut brutal şi evoluţie frecvent autolimitantă.

Tabel 4.9. *Etiologia şi mecanismul patogenic al TIA*

Toxina preformată	**Toxina produsă in vivo**	**Invazie tisulară**	**Producţie de toxină şi/sau invazie tisulară**
S.aureus *Bacillus cereus* *C.botulinum*	*C.perfringens* *Bacillus cereus* *ETEC* *V.cholerae* *E.coli producătoare de toxină Shiga* *C.botulinum (la sugari)*	*EIEC* *Salmonella* *Shigella* *Campylobacter jejunii*	*V.parahemoliticus* *Yersinia enterocolitica*

Etiologia poate fi adesea suspectată pe baza datelor anamnestice: alimentul consumat, perioada de incubaţie, istoric de călătorie (vezi IV.1. Boala diareică acută) şi a unor caracteristici clinice şi evolutive. Astfel:

- Prezenţa febrei sugerează o infecţie invazivă;
- Vărsăturile domină tabloul clinic în toxiinfecţiile alimentare cu stafilococ auriu şi *Bacillus cereus*;
- Asocierea artritei reactive poate fi întâlnită în TIA cu *Salmonella, Campylobacter* şi *Yersinia*;
- Sindromul hemolitic uremic poate fi indus de *E.coli* O157:H7;
- Sindromul Guillain- Barre este determinat de *Campylobacter*;
- Simptome de apendicită pot fi mimate în infecţia cu *Yersinia enterocolitica*;
- Eritemul nodos este sugestiv pentru infecţia cu *Yersinia*.

Pentru definirea unui focar de TIA trebuiesc îndeplinite două criterii:

- Apariţia unei simptomatologii similare la două sau mai multe persoane după consumul unui aliment comun;
- Evidenţierea prin anchetă epidemiologică a alimentului incriminat, ca sursă de infecţie.

A. Toxiinfecţiile alimentare cu *Campylobacter*

- *Campylobacter jejuni* determină 80-90% din totalul infecţiilor digestive

cauzate de campylobacterii;
- Sunt afectaţi mai ales copiii sub 2 ani şi adulţii tineri;
- Sursa de infecţie: contactul direct cu animale (vaci cu infecţii inaparente), cu omul bolnav sau convalescent, consum de pui de găină insuficient preparaţi şi lapte nefiert,
- Cauză de diaree a călătorului în ţările în curs de dezvoltare.

Tablou clinic:
- Perioada de incubaţie este de 16-72 ore;
- Prodrom (12-48 ore) cu febră, cefalee, milagii, maleză;
- Perioada de stare - cu dureri abdominale difuze sau localizate cu aspect pseudoapendicular, diaree apoasă cu deshidratare sau diaree mucosanguinolentă cu aspect dizenteriform;
- Uneori bacteriemie;
- Evoluţie benignă, autolimitantă, cu durată sub 1 săptămână, cu recăderi (5-10%) la pacienţii netrataţi.

Complicaţii: artrită reactivă, sindrom Guillain- Barre la câteva săptămâni de la episodul diareic.

Tratament: eritromicină sau ciprofloxacină timp de 5-7 zile.

B. Toxiinfecţiile alimentare cu *Vibrio parahaemolyticus*
- Acţionează prin intermediul unei enterotoxine care determină hipersecreţie în intestinul subţire şi a unei toxine hemolitice (rar) cu efect letal;
- Gastroenterita apare după consum de fructe de mare;
- Doza infectantă este foarte mare ($10^7 – 10^9$ germeni);
- Perioada de incubaţie – 8-24 ore.

Tablou clinic: diaree apoasă, dureri abdominale, greţuri, vărsături, uneori febră şi transpiraţii (1/4 din cazuri) sau sindrom dizenteriform cu scaune muco-piosanguinolente;
- Evoluţie autolimitantă în 3-5 zile;
- Diagnosticul de certitudine – izolarea în culturi pe medii speciale.

Tratament: reechilibrare hidroelectrolitică, rolul antibioterapiei este incert (fluorochinolone sau doxiciclină).

C. Toxiinfecţiile alimentare cu *Yersinia enterocolitica*
- Acţionează prin invazie directă şi producerea unei enterotoxine termostabile şi determină enterocolite şi adenită mezenterică;
- Transmitere fecal-orală de la om sau animal;
- TIA survine după consumul de lapte sau îngheţată.

Tablou clinic:
- la sugar şi copilul mic determină o diaree apoasă cu durată de 3-14 zile, rar sanguinolentă (5%);
- La copiii mari şi adulţi – simptome pseudoapendiculare (febră, dureri

în fosa iliacă dreaptă, leucocitoză);
- La imunodeprimaţi – septicemie cu *Y.enterorocolitica;*
- Eritemul nodos şi poliartrita reactivă apar la 1-3 săptămâni după episodul diareic, în special la persoanele din ţările scandinave.

Tratament. Antibioticele nu sunt utile (afecţiuni frecvent autolimitante) decât în cazurile severe (fluorochinolone, cefalosporine de generaţia III-a, cotrimoxazol, doxiciclină).

D. Toxiinfecţiile alimentare cu *Clostridium perfringens*

- *Clostridium perfringens* produce enterotoxine termolabile, cu hipersecreţie de apă şi electroliţi la nivelul intestinului subţire (enterotoxine de tip A) sau efect citotoxic (enterotoxina de tip C);
- TIA apare după consum de carne (vită, pui) insuficient preparată termic;
- Perioada de incubaţie – 8-16 ore.

Clinic: dureri abdominale, diaree apoasă, rar vărsături, febră (enterotoxina A), durata 1 zi, sau enterită necrozantă cu diaree sanguinolentă, evoluţie letală (perforaţia intestinului) asociată cu producerea de enterotoxină de tip C.

Diagnostic: cultura din alimentele incriminate şi materiile fecale; enterotoxinele pot fi determinate prin ELISA sau latexaglutinare..

Tratamentul este simptomatic.

E. Toxinfecţiile alimentare cu *Escherichia coli*

- Recunoscut ca agent etiologic al diareei infantile din anul 1920, *Escherichia coli* este astăzi implicat în boala diareică acută într-un procent de 1-5% în Occident şi 30% în ţările tropicale.

Din punct de vedere patogenic, tulpinile de *E.coli* se clasifică în :

- *E.coli* enterotoxigen (ETEC) determină diareea călătorului şi secretă două enterotoxine: termolabilă, care produce boala diareică severă de tip holeriform şi enterotoxină termostabilă, care realizează o diaree uşoară, cu o incubaţie şi durată mai scurte;
- *E.coli* enteroaderent (EAEC) cauzează gastroenterite în colectivităţi de copii şi diareea călătorului;
- *E.coli* enteroinvaziv cu invazia mucoasei intestinale, apariţia unui răspuns inflamator local şi diaree febrilă de tip dizenteriform (muco-pio-sanguinolentă) cu leucocite, polimorfonucleare în scaun;
- *E.coli* enterohemoragic (EHEC)- în special tulpina 0.157: H7 acţionează prin secreţia unei toxine Shiga-like care are efect citotoxic şi produce o colită hemoragică afebrilă (după consum de hamburgeri sau lapte nefiert) la copii şi adolescenţi şi colită ischemică, uneori letală la vârstnici. Este implicată în apariţia sindromului hemolitic-uremic.

F. Toxiinfecţia cu *Salmonella*

- Reprezintă cea mai frecventă cauză a toxiinfecţiilor alimentare (60-70%);

- Doza infectantă este mare (10^5 – 10^6 bacterii/gram materii fecale);
- Apare după consum de ouă (în special de raţă) contaminate cu *S.typhimurium*, lapte nefiert, carne, vegetale (tomate);
- Perioada de incubaţie este de 12-48 ore;
- Debut brusc cu febră, cefalee, greţuri, vărsături, crampe abdominale, scaune diareice fecaloid-apoase, sindrom de deshidratare, acidoză metabolică, insuficienţă renală;
- Pot să apară bacteriemii cu determinări pulmonare, endocardice, hepatice, renale (abcese), articulare, etc.
- Severitatea bolii depinde de masivitatea infecţiei şi statusul imunitar al pacientului (forme severe, sistemice la sugari, vârstnici, imunodeprimaţi);
- Portajul cronic se descrie în 20% din cazuri (cu eliminarea salmonelelor în scaun 2-3 săptămâni, favorizat de administrarea de antibiotice.

Tratament: flurochinolone (norfloxacină sau ciprofloxacină, 5-7 zile), cotrimoxazol, ceftriaxonă în formele severe, sistemice, la imunodeprimaţi.

G. Toxiinfecţii alimentare cu stafilococ

- Este produsă de toxine termorezistente (enterotoxine A-F), preformate în alimente (carne, şuncă, brânză sărată, ouă, îngheţată);
- Sursa de infecţie: persoane cu infecţii cutanate stafilococice sau purtători nazofaringieni de stafilococ auriu, care contaminează alimentele în timpul manipulării şi preparării lor;
- Perioada de incubaţie este foarte scurtă (30 minute-6 ore);
- Debut brusc cu cefalee, greţuri, vărsături, crampe abdominale, rar diaree, în afebrilitate; uneori vărsături incoercibile, cu hipotensiune, deshidratare severă;
- Durează câteva ore - o zi.

Diagnostic de laborator:

- Examenul microscopic al materiilor fecale pentru decelarea PMN, care permite diferenţierea dintre o diaree inflamatorie şi una neinflamatorie (neinvazivă);
- Culturi din materiile fecale (la bolnavi şi persoanele care au manipulat şi preparat alimentele), lichidul de vărsătură şi alimentul incriminat;
- Testarea toxinei în alimente şi materii fecale (prin RIA, ELISA, difuzie în gel);
- Examene serologice pentru *Yersinia enterocolitica, E.coli* producătoare de toxina Shiga;
- Hemoculturi – la pacienţii febrili;
- Determinarea constantelor biochimice serice pentru aprecierea dezechilibrelor metabolice şi acidobazice consecutive.

Diagnostic diferenţial:

- Alte cauze de diaree acută infecţioasă: holera, dizenteria;
- Intoxicaţia cu metale grele (zinc, cupru, cadmiu);

- Intoxicaţia cu ciuperci,
- Afecţiuni chirurgicale: apendicita acută, peritonita, invaginaţia intestinală (la copii).

Tratament: antibioterapie cu actiune antistafilococică (biseptol, fluorochinolone); pentru tulpini posibil MRSA antibioterapia trebuie adecvată.

IV.3. HOLERA

Holera este o boală infecţioasă acută, endemo-epidemică, determinată de endotoxina vibrionului holeric, care se caracterizează clinic prin diaree severă, apoasă, vărsături, dureri musculare, deshidratare importantă, rapid progresivă spre colaps algid.

Holera a fost descrisă pentru prima dată de Sydenham în 1817.

Etiologie. *Vibrio cholerae* este un bacil aerob Gram negativ, mic (1,5-3-0,5 nm) curbat, mobil, creşte foarte bine în mediul alcalin în prezenţa sărurilor biliare, nu este invaziv şi produce o neurominidază care are capacitatea de a degrada gangliozidele în forma monosialosil, care este receptorul specific pentru toxina holerică.

Structura antigenică include:

- Antigenul flagelar (H); antiserul preparat împotriva acestuia nu permite diferenţierea vibrionului ce cauzează boala epidemică umană de vibrionii prezenţi în apă.
- Antigene somatice (O) fac distincţia între *V. cholerae Ogawa, Inaba* şi *Hikojima*, responsabile de epidemii.

În era modernă au fost 7 epidemii; ultima a început în 1961 în Indonezia, fiind cu biotipul *El Tor.*

Patogenie. Vibrionul holeric pătrunde în tractul digestiv prin intermediul apei sau alimentelor şi după pasajul gastric colonizează intestinul subţire prin intermediul unor factori determinanţi reprezentaţi de motilitate, chemotaxie, producerea de toxină şi factorul de aderenţă al colonizării.

Consecutiv pătrunderii în epiteliul intestinal este stimulată secreţia unei soluţii alcaline, cu conţinut crescut de bilă care constituie mediul ideal de creştere pentru vibrioni. Aceştia eliberează o enterotoxină care:

- Este responsabilă de principalele manifestări clinice ale holerei;
- Acţionează ca un factor iritativ asupra stomacului şi intestinului, cu sechestrarea fluidelor din circulaţia sanguină la nivelul capilarelor;
- Stimulează secreţia activă de cloruri în intestinul subţire;
- Creşte nivelul de AMP ciclic prin creşterea activităţii adenilciclazei în mucoasa intestinală şi în alte ţesuturi care posedă această enzimă;
- Dezorganizează sistemele umorale şi nervoase integrate care coordonează funcţiile intestinale normale; mucusul este eliminat în scaun care va avea aspect de ”spălătură de orez”.

Răspunsul umoral precoce faţă de antigenul somatic după infecţia naturală constă în producerea de anticorpi de tip IgM.

Epidemiologie. Holera se transmite pe cale fecal-orală, prin mâini murdare, sau indirect, prin ingestia de apă, produse marine şi alimente contaminate.

Boala este endemică în regiuni din Asia,Orientul Mijlociu, Africa, America Centrală şi de Sud, unde apar izbucniri epidemice mai ales în lunile călduroase şi la copii. În ariile nou infectate epidemiile survin în orice anotimp, receptivitatea fiind generală. Purtătorii elimină vibrionii 2-19 zile de la contactul infectant, uneori luni sau ani (biotipul El Tor).

Manifestări clinice. *Incubaţia* variază între 4 ore şi 7 zile (media 3 zile).
Debutul este brusc, cu diaree, vărsături, inapetenţă, astenie, ameţeli.
Perioada de stare se caracterizează prin:

- accentuarea diareei, cu emisia de scaune nefetide, apoase, cu mucus, cu aspect de spălătură de orez (riziforme), abundente, se elimină în jet, fără tenesme, numeroase (20-50/24 ore), cu pierderi lichidiene de 3-15 litri;
- semne de deshidratare: nas subţiat, ochi înfundaţi în orbite, mucoase şi piele uscate (mâini de spălătoreasă), abdomen escavat, voce şoptită (vox holerica), crampe musculare (muşchii se pot rupe datorită contracturilor intense produse de dezechilibrele electrolitice de la nivelul plăcii motorii);
- în colaps: hipotensiune arterială, puls filiform, polipnee, oligoanurie, tegumente livide, reci, cu transpiraţie lipicioasă (sindromul algid);
- durerile abdominale sunt de mică intensitate sau lipsesc;
- bolnavii sunt lucizi, dar anxioşi sau apatici; tulburările de conştient apar în stadiul final;
- hipokaliemia are ca expresie clinică: slăbiciune musculară, ileus paralitic, aritmii cardiace.

Holera poate fi rapid fatală. O persoană anterior sănătoasă poate deveni hipotensivă într-o oră de la debut şi poate deceda în 2-3 ore în lipsa tratamentului. Mai frecvent, progresia de la primul scaun lichid la starea de şoc se realizează în 4-12 ore.

Boala necomplicată este autolimitată, iar recuperarea se obţine în 3-6 zile.

Forme clinice:

- forme uşoare: vărsături şi scaune riziforme în număr redus, evoluţie rapid favorabilă (câteva zile), chiar fără tratament;
- forme atipice: scaune fecaloide, evoluţie spontan favorabilă;
- forme severe (supraacute) – în afară de cea descrisă anterior, includ:
  - holera sicca sau siderans – ileus paralitic de la debutul bolii, cu şoc şi deces în câteva ore, fără pierderi importante de lichide;
  - forme pseudotifoidice, rare, cu hiperpirexie, rapid letale;
  - la copii, holera poate evolua cu convulsii, febră, tulburări de conştient, hipoglicemie.

Pronostic. Letalitatea este de 1% dacă reechilibrarea hidro-electrolitică este promptă şi adecvată, dar poate creşte la 50-80% în cazurile severe, netratate.

Prognosticul este negativ la gravide (rata de deces a fătului ajunge la 50%) şi la vârstnici.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice(provenienţa dintr-o zonă endemică sau epidemică de holeră), clinice (diaree apoasă, profuză, afebrilă, cu scaune riziforme, nefetide, fără tenesme, deshidratare rapidă, algiditate) şi de laborator.

Diagnostic de laborator

Examenul coprocitologic evidenţiază un număr mic de leucocite.

Diagnosticul bacteriologic se stabileşte prin:

- examenul microscopic pe fond întunecat evidenţiază motilitatea caracteristică a vibrionilor cu aspect de stele căzătoare (pozitiv în 80% din cazuri): este o metodă rapidă şi specifică;
- izolarea şi identificarea vibrionului holeric se realizează prin însămânţarea produsului patologic (materii fecale, tampon rectal sau lichid de vărsătură) pe medii de îmbogăţire – apă peptonată alcalină şi apoi pe medii selective (după 5-6 ore): BSA (bilă, sare, agar), TSBS (thiosulfat bisalt sucrose). După 12 ore se cercetează coloniile cu seruri specifice.

Diagnosticul serologic. Anticorpii faţă de antigenul O somatic pot fi evidenţiaţi prin testul de aglutinare directă – anticorpii aglutinanţi apar în ser în a 4-6 a zi de boală, ating titruri de 1/100- 1/600 şi scad la 2-3 luni de la vindecare, persistând la nivel ridicat în caz de portaj cronic.

Examene de laborator complementare: hematocrit crescut (prin hemo-concentraţie), leucocitoză moderată cu polinucleoză, hipopotasemie, natremie normală, acidoză metabolică, creşterea ureei şi a creatininei serice.

Diagnostic diferenţial: toxiinfecţiile alimentare severe (*cholerae nostras*), enterocolitele infecţioase acute severe (*E.coli* în special), intoxicaţiile cu ciuperci, arsenic.

Tratament. Bolnavul de holeră se internează obligatoriu în secţia de boli infecţioase, în compartiment separat, cu circuite separate.

Tratamentul patogenic (corectarea dezechilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic, a insuficienţei circulatorii şi renale) primează faţă de tratamentul etiologic şi reprezintă o mare urgenţă.

Reechilibrarea hidro-electrolitică trebuie să ţină cont de pierderile de lichide, necesarul metabolic de bază şi pierderile ulterioare (vezi IV.1. Boala diareică acută).

În cazul pacienţilor cu deshidratare severă, cu intoleranţă digestivă sau cu pierderi prin scaun care depăşesc 100 ml/kgc/24 ore, rehidratarea se va iniţia pe cale endovenoasă, cu soluţie Ringer-lactat sau NaCl 0,9%, 10-20 ml/kgc în ritm rapid (1-2 ml/kgc/min sau 1000 ml în 10-15 min). Deoarece deshidratarea din holeră este de tip izoton, rehidratarea se va continua cu soluţii care să conţină 50 mmol Na şi glucoză 5-10% în proporţie de 1:3.

Corectarea hipopotasemiei se va începe după reluarea diurezei, pe cale endovenoasă cu soluţie de clorură de potasiu (10-15 mEq/L) sau pe cale orală cu

bicarbonat de potasiu (1 ml/kgc din soluţia care conţine 100 g/l).

Pacienţii cu deshidratare uşoară sau medie vor fi hidrataţi pe cale orală cu soluţie OMS (Gesol), 75 ml/kg în 24 de ore.

Alimentaţia solidă se va administra după oprirea vărsăturilor.

Tratamentul etiologic scurtează durata diareei, a pierderilor de lichide şi, implicit, evoluţia bolii. Se indică în toate formele clinice de holeră şi se instituie la 2-4 ore de la iniţierea rehidratării bolnavului:

- Tetraciclină: 500 mg la 6 ore, 3-5 zile; se contraindică la copiii sub 8 ani;
- Ampicilină: 250 mg la 6 ore, 5 zile; este antibioticul cel mai sigur la gravide;
- Trimetoprim-sulfametoxazol: 5/25 mg/kgc de 2 ori pe zi, în cazul tulpinilor rezistente la tetraciclină şi la copii;
- Furazolidon: - adulţi- 100 mg p.o. la 6 ore, 3 zile;
- copii- 5 mg/kgc/zi împărţite în patru doze, timp de 3 zile;
- Doxiciclină: o singură doză (adulţi -300 mg p.o.; copii- 6 mg/kgc);
- Fluorochinolone: ciprofloxacină (1 g/zi), norfloxacină (800 mg/zi), ofloxacină (400 mg/zi), cel puţin 3 zile.

Purtătorii vor fi trataţi la fel ca bolnavii.

Profilaxie. Cele mai eficiente măsuri de control a holerei nu diferă de cele de prevenire a oricărei infecţii digestive. În plus, în zonele endemice se impune: consumul de apă fiartă, evitarea consumului de legume nepreparate termic sau a produselor marine inadecvat preparate termic. Orice caz de holeră (sau suspiciune) se internează obligatoriu în spital şi se declară telefonic la Ministerul Sănătăţii, după care se efectuează dezinfecţia primară şi finală riguroasă. Contacţii vor fi supravegheaţi clinic şi bacteriologic timp de 7 zile.

Chimioprofilaxia contacţilor se efectuează cu tetraciclină (500 mg la 6 ore p.o., la adult şi 12 mg/kgc la 6 ore la copilul peste 8 ani) timp de 2 zile.

Chimioprofilaxia de masă nu este indicată.

Profilaxia specifică se realizează prin vaccinarea antiholerică, cel mai frecvent cu vaccin oral inactivat, 2 doze la interval de două săptămâni, care conferă o protecţie relativă (50-65%), pe timp limitat (3-6 luni), dar nu împiedică difuziunea infecţiei, nu previne portajul şi infecţia asimptomatică şi nu influenţează severitatea bolii.

IV.4. POLIOMIELITA

Poliomielita este o boală infecto-contagioasă sistemică ce afectează primordial sistemul nervos central şi determină uneori paralizii. Tabloul clinic poate varia de la manifestări nespecifice respiratorii sau digestive, până la îmbolnăviri severe, encefalite sau menigoencefalite cu paralizii şi tulburări respiratorii. Infecţia cu *virusul polio* atinge, în mod tipic, pragul maxim în lunile de vară în ţările cu climă temperată. În ţările cu climă tropicală nu există diferenţiere pe anotimpuri. Frecvenţa manifestărilor severe este de 1 caz de paralizie la 200 de infecţii subclinice. În ţara noastră nu s-a mai

înregistrat nici un caz de poliomielită cu virus sălbatic ci doar cu cel vaccinal, incidenţa acesteia fiind de 0,03/100.000 locuitori. In anul 1988, OMS a luat iniţiativa eradicării poliomielitei de pe planeta noastră până în anul 2000. La acest program de eradicare a poliomielitei a aderat şi România. În legătură cu cele menţionate, rămâne destul de importantă cunoaşterea mai detaliată a diferitor particularităţi ale acestei boli şi a măsurilor de protecţie faţă de ea, nu numai de lucrătorii medicali, dar şi de masele largi ale populaţiei. Cuvintele polio (gri) si myelon (măduvă, coloană vertebrală) provin din limba greacă. Efectul pe care virusul poliomielitei îl are asupra coloanei vertebrale duce la manifestarea clasică de paralizie.

Documente din antichitate menionează existenţa unor boli deformante care pot fi comparate cu poliomielita. Michael Underwood a descris pentru prima dată o debilitate a extremităţilor inferioare la copii, recunoscută ca poliomielita în Anglia în 1789. Primele epidemii din Europa au fost raportate la începutul secolului 19, iar în Statele Unite în 1843. În următorii 100 de ani s-au raportat epidemii de poliomielită în ţările dezvoltate din emisfera nordică în fiecare vară şi toamnă. Aceste epidemii au devenit din ce în ce mai grave, iar vârsta medie a persoanelor afectate a crescut. Vârsta din ce în ce mai înaintată a persoanelor cu infecţie primară a crescut gravitatea bolii şi numărul de decese cauzate de poliomielită. Poliomielita a atins un prag superior în Statele Unite în 1952, cu peste 21.000 de cazuri de paralizie. Cu toate acestea, după introducerea vaccinurilor eficiente, incidenţa poliomielitei a scăzut rapid. Ultimul caz de poliomielită cu virus sălbatic din Statele Unite a fost înregistrat in 1979, iar în urmatorii 10 ani se poate atinge eradicarea globala a poliomielitei.

Etiologie:

- virusurile poliomielitice, tip 1,2,3, familia *Picornaviridae*, gen *Enterovirus;*
- sunt rezistente la alcool, detergenţi cationici **(**Bromocet), frig (la – 700̊ºC**,** rezistă nelimitat);
- sunt sensibile la: agenţi oxidanţi, căldură, UV, clorinare.

Diagnostic

Diagnostic clinic. Incubaţia este în medie 7-14 zile dar poate varia între 3 şi 21 de zile.

Prodromul sau boala minoră, durează 2-4 zile şi este caracterizată prin febră, semne catarale respiratorii (coriză, faringită), dureri musculare ("gripa de vară"), sindrom digestiv cu anorexie, greaţă, vărsături, dureri abdominale, afectare nervoasă cu cefalee, iritabilitate, insomnie sau somnolenţă.

Infecţia se poate opri la acest stadiu (forme abortive). În 5-10 % din cazuri, mai frecvent la copii, lipseşte prodromul, poliomielita începând cu "paraliziile de dimineaţă" (forme decapitate).

Perioada de latenţă: 2-4 zile

Perioada de stare sau boala majoră ce se caracterizează prin febră înaltă şi fenomene nervoase încadrate într-un stadiu preparalitic şi un stadiu paralitic.

Stadiul preparalitic care durează între câteva ore până la 5 zile şi se manifestă prin febră, cefalee, indispoziţie, iritabilitate, nevralgii, mialgii, parestezii,

hiperestezie cutanată. Pot fi prezente fasciculaţii cutanate; există o stare de adinamie cu scăderea forţei musculare segmentare şi a rezistenţei la mişcările pasive, "inerţia cefei". Reflexele cutanate pot să dispară, iar reflexele osteotendinoase sunt modificate (hiper sau hipo-reactivitate). Conştienţa este păstrată (nu în encefalita polio). Este prezent sindromul meningean.

Stadiul paralitic în care se menţine sindromul meningean, concomitent cu instalarea unor paralizii flasce, hipotone, cu reducerea până la abolire a ROT care sunt asimetrice, inegale şi predomină la rădăcinile membrelor. De asemenea, apar tulburări neurovegetative ca transpiraţii abundente, răcirea membrelor, pareză vezicală cu retenţie de urină însoţite de durere care nu cedează la antalgice ci la comprese calde, şi care duce la poziţii antalgice sau la schimbări frecvente ale poziţiei. Mai sunt prezente spasme musculare în muşchii antagonişti celor paralizaţi (contractură reflexă şi exagerată prin leziuni de ganglio-radiculită), incoordonare psihomotorie, mişcări paradoxale, atitudini vicioase, deformante. Conştienţa este păstrată, dar bolnavul este anxios şi suferă de insomnie. Afectarea cardiovasculară se manifestă prin tahicardie, extrasistolie, dureri precordiale şi modificări ECG de miocardită.

Perioada de retrocedare a paraliziilor şi de recuperare începe după 10-14 zile de la debutul bolii majore şi durează luni până la 1-2 ani; se încheie cu vindecare sau cu sechele definitive. Retrocedarea paraliziilor se face în ordine inversă apariţiei lor; muşchii de la nivelul extremităţilor îşi revin mai repede decât cei de la nivelul rădăcinilor membrelor. Recuperarea este maximă în primele 3 luni.

Perioada de sechele cu paralizii definitive, atrofii musculare, deformaţii, tulburări trofice ca: picior varus ecvin, valgus, deformaţii ale coloanei şi ale bazinului. Tulburările trofice, duc la scurtarea membrului la copii în creştere; se manifestă prin tegument subţire, atrofiat, palid, rece, cu tulburări sudorale şi edem. După 10-20 de ani de la boala acută se poate instala un sindrom post poliomielitic de atrofie musculară progresivă.

Diagnostic de laborator. Produsele patologice: exudat faringian sau preferabil lichid de spălătură nasofaringiană recoltat steril, fecale (deoarece excreţia de virus poate fi intermitentă, recoltarea materiilor fecale se repetă în cazul unui rezultat iniţial negativ), sânge, lichidul cefalorahidian.

Recoltarea acestora se face la internarea bolnavului cu suspiciune de poliomielită şi se repetă examenul serologic la 2 săptămâni de la internare. Transportul probelor la laboratorul de referinţă se face cât mai rapid într-un container cu gheaţă.

Examenul LCR este important, dar modificările constatate nu sunt caracteristice, deoarece pot să apară şi în alte meningite virale (LCR clar, uşor hipertensiv; citologie: 5-6-100 elemente/mm^3, iniţial domină PMN, apoi limfocitele în proporţie mai mare de 80 %; albuminorahie uşor crescută, iniţial disociaţie cito-albuminoasă, apoi disociaţie albumino-citologică).

Diagnosticul specific este un diagnostic de certitudine şi constă în:

1. Cultivarea se realizează pe culturi celulare specifice umane sau simiene, deoarece doar celulele primatelor prezintă receptori specifici pentru enterovirusurile umane. Efectul citopatic este de tip litic. Identificarea virusului se realizează prin teste

de seroneutralizare, folosind seruri standard hiperimune ce conţin anticorpi specifici de tip.

Boala experimentală la animalele de laborator este posibilă prin inocularea intramedulară, intracerebrală sau prin administrarea orală la unele specii de maimuţe (cimpanzeu, Macaccus rhesus). Se observă apariţia de paralizii flasce şi răspuns imun umoral specific.

2. Diagnosticul serologic se bazează pe testarea în dinamică, pe seruri pereche, a anticorpilor specifici de tip, prin reacţii de seroneutralizare, fixare a complementului şi ELISA. O creştere de patru ori a titrului de anticorpi, constatată la cele două determinări, este sugestivă pentru diagnosticul de boală actuală. Pe de altă parte descoperirea la bolnav a anticorpilor protectori la prima determinare ne obligă la considerarea implicării altor virusuri paralitogene (celelalte grupuri de enterovirusuri).

Pentru clinician, diagnosticul trebuie să fie prezumtiv – "neuroviroză paralitică, probabil poliomielită". Confirmarea etiologică se face de o comisie ministerială care ia în considerare toate elementele de diagnostic.

3. Biologie moleculară. Diagnosticul este posibil prin detectarea antigenelor virale prin teste de hibridizare sau de amplificare genomică (PCR).

4. Testul de diferenţiere a tulpinilor sălbatice de cele vaccinale (van Wezel şi migraţia oligonucleotidelor).

Date epidemiologice. Factorii epidemiologici principali:

1. Izvorul de infecţie este reprezentat de bolnavi (forme paralitice, fruste, abortive) sau de infectaţii inaparent.

La sfârşitul perioadei de incubaţie (2-5 zile), contagiozitatea este maximă prin secreţii nazo-faringiene şi materii fecale, eliminarea virusului realizandu-se în aproximativ 5-10 zile prin secreţiile nazo-faringiene şi 2-3 săptămâni până la 4-6 luni prin materiile fecale.

Purtători sănătoşi, există frecvent în jurul focarului, de obicei copii, durata portajului fiind de 1-3 săptămâni.

2. Căile de transmitere sunt aeriană (picături) şi digestivă, prin intermediul mâinilor murdare sau indirect prin: obiecte, apă, alimente, vectori, etc.

3. Receptivitatea este generală, foarte crescută pentru formele inaparente şi redusă pentru cele paralitice.

4. Imunitatea este de lungă durată, specifică de tip, reâmbolnăvirile fiind posibile teoretic cu cele 3 serotipuri virale. Anticorpii materni se menţin la nou-născut 3-4 până la 6 luni de la naştere.

Printre factorii epidemiologici secundari (favorizanţi) amintim factorii naturali de mediu: anotimpul cald vară-toamnă favorizează apariţia infecţiilor cu enterovirusuri şi factorii economico-sociali: aglomeraţiile, condiţiile igienico-sanitare precare etc.

Profilaxie şi combatere

Măsuri faţă de izvorul de infecţie. Orice caz de PAF apărut la copilul până la 15 ani este declarat în primele 24 h, nominal şi izolat în termen de 24h. Se vor recolta probe de materii fecale şi secreţii nazo-faringiene care vor fi expediate în recipiente cu gheaţă la laboratorul de referinţă. Recoltarea şi expedierea probelor

trebuie să se efectueze în maxim primele 14 zile de la debut (2 probe la interval de 24-48h una de alta). Se recomandă recoltarea de probe de materii fecale de la 5 copii în vârstă de până la 5 ani, pentru fiecare caz de PAF.

În cazul poliomielitei cu virus sălbatic izolarea este de 6 săptămâni şi se realizează în secţiile de boli infecţioase. Este recomandată supravegherea contacţilor timp de 21 de zile. Copiii vor fi izolaţi la domiciliu, indicându-se repaus, evitarea aglomeraţiilor, a tratamentelor parenterale. Vor fi recoltate materii fecale pentru diagnostic virusologic. Adulţii care lucrează în sectoare cu risc vor fi scoşi pe durata incubaţiei maxime. În funcţie de caz se va face vaccinarea sau revaccinarea acestora. Reintrarea în colectivitate a copiilor se va face la 1 lună de la externare, iar a adulţilor la 3 luni de la debut (cei din sectoare cu risc având obligaţia decontaminării scaunelor timp de 6 luni).

Măsurile faţă de căile de transmitere vor include dezinfecţia continuă pentru secreţiile nazo-faringiene, materiile fecale şi obiectele bolnavului (pe bază de clor), dezinfecţia terminală prin curăţenie şi formolizare; dezinsecţie, eventual deratizare.

Măsuri faţă de populaţia receptivă vizează imunizarea activă cu vaccin antipolio viu atenuat (VPOT), oral sau vaccin inactivat, parenteral (la imunosupresaţi, gravide).

Educaţia sanitară urmăreşte adoptarea unui comportament igienic corespunzător şi a unei alimentaţii sănătoase. Apariţia de cazuri de poliomielită cu virus sălbatic de import şi o acoperire vaccinală cu VPOT de sub 80% la nivel de judeţ constitue situaţii de risc epidemiologic, cand se procedează la vaccinarea cu 2 doze de VPOT a tuturor copiilor până la 5 ani, din poartă în poartă (mopping-up).

Tratament. Bolnavii cu deficit de neuron motor periferic se internează obligator şi se anunţă nominal. Nu există tratament antiviral eficient.

- igieno-dietetic: repaus la pat, alimentaţie bogată în lichide şi zaharuri;
- simptomatic: antitermice, antalgice, compresele umede şi calde pot ameliora durerea din perioada de stare;
- patogenic: vitamine din grup B administrate oral sau intravenos (se contraindică injecţiile i.m.), tratamentul meningitei virale.

IV.5. INFECŢII CU ENTEROVIRUSURI

Enterovirusurile sunt un grup major de picornavirusuri, cu dimensiuni mici (22-30 nm), care au o simetrie icosaedrică, conţin ARN monocatenar şi includ virusurile poliomielitice, *Coxsackie grup A, grup B,* echovirusurile şi enterovirusurile noi.

Dacă virusurile poliomielitice determină poliomielita, celelalte enterovirusuri au o expresie clinică variată de la boala febrilă nespecifică până la manifestări neurologice (meningita aseptică, paralizia flască, encefalita), cardiace (miopericardita) exanteme etc.

Epidemiologie. Enterovirusurile au o distribuţie globală. Boala apare la 2-100% dintre indivizii infectaţi, în funcţie de serotipul sau tulpina implicată, statusul imun anterior şi vârsta pacientului (două treimi din cazuri apar la copii sub 9 ani).

Epidemiile au o predominanţă sezonieră (vara şi toamna în zona temperată, cu extindere până iarna în regiunile tropicale şi subtropicale). Cea mai frecventă cale de transmitere este cea fecal-orală prin contact direct sau indirect. Virusul persistă în orofaringe timp de 1-4 săptămâni după infecţie, cu o eliminare fecală până la 18 săptămâni.

Patogenie. După pătrunderea la nivelul orofaringelui, enterovirusurile se replică în submucoasa tractului respirator superior şi digestiv, apoi în ţesuturile limfoide regionale, de unde, pe cale sanguină (viremie) disemineză în diferite organe ţintă în funcţie de tropismul tulpinii virale (SNC, cord, ficat, pancreas, gonade, plămâni, muşchi scheletici, articulaţii, tegumente).

Eradicarea infecţiei enterovirale este controlată de imunitatea umorală. Răspunsul imun precoce constă în apariţia de imunoglobuline specifice de tip M care dispar după 2-3 luni şi sunt înlocuite de anticorpi specifici de tip IgG.

Imunitatea este specifică de tip, reinfecţiile sunt posibile, dar cu manifestări uşoare sau infecţie subclinică.

Tablou clinic. Peste 90% dintre infecţiile determinate de enterovirusurile nepoliomielitice sunt asimptomatice sau evoluează ca o boală febrilă nespecifică.

1. ***Exanteme.*** Exantemele descrise în infecţiile cu virusurile *Coxsackie* şi ECHO au fost asociate sau nu cu afectarea SNC şi prezintă aspecte variate, după cum urmează:

a. exanteme maculare şi maculo-papuloase, rubeoliforme, rozeoliforme (rozeola infantum like) sau cu aspect de rash similar cu cel din şocul toxic stafilococic sau streptococic, sifilis.

b. stomatita veziculară enterovirală cu exantem sau boala gură-mână-picior este o boală foarte contagioasă (cu izbucniri epidemice la fiecare 3 ani), cauzată de virusul Coxsackie A16 şi enterovirusul 71, care apare predominant la copiii cu vârsta sub 10 ani;

- perioada de incubaţie este de 3-6 zile;
- perioada prodromală de 12-36 de ore se caracterizează prin febră, transpiraţii, tuse, inapetenţă;
- vezicule înconjurate de un halou eritematos la nivelul cavităţii orale şi linguale, mâini, picioare, asemănătoare celor din infecţia herpetică şi varicelă;
- evoluţie benignă, cu vindecare în 5-7 zile;
- infecţiile cu Enterovirusul 71 se pot însoţi de afectare neurologică severă (encefalită, meningită, paralizie).

c. erupţii veziculare generalizate apar în infecţiile cu echovirusul 11, la adulţi imunodeprimaţi şi în cele determinate de *Coxsackie A9*, sunt similare leziunilor din boala gură-mână-picior, dar cu localizare la nivelul extremităţilor şi trunchiului.

d. erupţii peteşiale şi purpurice - au fost descrise în infecţiile cu echovirusul 9 şi Coxsackie A9.

2. ***Herpangina.*** Afectează în special copii de 3-10 ani, este cauzată de virusurile *Coxsackie A* (1-10, 16,22) şi enterovirusul 71; debut brusc cu febră (2-4 zile), disfagie; enantem reprezentat iniţial de macule mici, ce evoluează într-o zi către vezicule de 1-2 mm şi apoi ulceraţii dureroase, înconjurate de halou eritematos, localizate la nivelul palatului moale şi pilierii anteriori, cu o durată de 4-7 zile. Se pot asocia: dureri abdominale, vărsături, mialgii.

Diagnostic diferenţial cu stomatita herpetică, faringita rujeolică sau cu adenovirus.

3. ***Pleurodinia epidemică (boala de Bornholm).*** Este cauzată cel mai frecvent de virusurile Coxsa*ckie B*. Epidemiile au fost raportate la 10-21 ani. Debutul este brusc, cu durere spastică la nivelul toracelui şi abdomenului superior care limitează inspirul profund şi poate fi declanşată de presiunea la nivelul muşchilor implicaţi. Respiraţiile sunt superficiale şi rapide.

Febra creşte în paralel cu accentuarea durerii, cu un maxim (38-39° C) la o oră de la debutul paroxismului şi regresează odată cu cedarea durerii.

Simptomele respiratorii lipsesc. Ascultaţia pulmonară este normală. Durata bolii este de 3-6 zile.

4. ***Boli ale aparatului respirator.*** Afecţiuni similare cu răceala comună sau guturaiul sunt produse de virusul *Coxsackie A21* şi *A24* şi *ECHO 11* şi se manifestă cu coriză, dureri faringiene, tuse, rar febră şi crup.

- Laringotrahebronşita acută – virusurile *Echo 8,11,18.*
- Pneumonie interstiţială – *Coxsackie B1* şi *A15*, la sugari şi copii.

5. Boala febrilă nespecifică (gripa de vară). Febra este continuă sau bifazică şi durează o săptămână.

Se pot asocia mialgii, cefalee, transpiraţii, greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, congestie faringiană moderată.

6. Miopericardita. Enterovirusurile reprezintă cea mai comună cauză de miocardită virală, fiind implicate în peste 50% dintre toate miopericarditele acute. Infecţia enterovirală este predominant miocardică la nou-născut, în timp ce copiii mai mari şi adulţii prezintă simptome de pericardită.

- Simptomele cele mai frecvente sunt: febra, dispneea, durerea toracică şi alterarea stării generale, rar frecătură pericardică tranzitorie. Precedate de infecţii de căi respiratorii superioare (cu 7-14 zile), miocardita enterovirală se poate prezenta ca un infarct miocardic acut asociat cu aritmii şi insuficienţă cardiacă. Enzimele cardiace au nivele serice crescute.
- Prognosticul este bun, complicaţii apar doar în cazurile mai severe: cardiomiopatie dilatativă, persistenţa anomaliilor EKG, insuficienţă cardiacă congestivă, pericardită constrictivă cronică (după 5 săptămâni- 1 an de la dispariţia fenomenelor acute).
- Riscul de sechele este mai crescut la copii. Mortalitatea este de 0-4%.

- Diagnosticul diferenţial se face cu alte miocardite virale (cu virus gripal A, urlian, *Epstein-Barr*, adenovirusuri, varicelo-zosterian, rujeolic), infarctul miocardic acut.

7. ***Conjunctivita acută hemoragică***

- Este o infecţie oculară contagioasă, boala este epidemică sau pandemică. Este cauzată de Enterovirusul 70 şi *Coxsackie A 24*.
- Debut brusc, cu dureri oculare, edemul pleoapelor, hemoragie subconjunctivală, senzaţie de corp străin, fotofobie, lăcrimare. Simptomele se extind la celălalt ochi în câteva ore. Febra, cefaleea, alterarea stării generale- pot fi prezente.
- Vindecare în 7-10 zile.
- Diagnostic diferenţial: keratoconjunctivită epidemică, adenovirală, conjunctivită bacteriană sau chlamidială.

8. ***Meningita acută aseptică***

- Virusurile *Coxsackie B* şi *ECHO* sunt implicate în peste 90% din cazurile de meningită aseptică la sugari şi peste 50% la copiii mari şi adulţi.
- Debut brusc sau insidios cu febră, frisoane, cefalee, manifestări de infecţii de căi respiratorii superioare, semne de iritaţie meningeană.
- Evoluţie bifazică uneori, cu reluarea febrei şi a cefaleei şi instalarea sindromului meningean după o perioadă asimptomatică de 2-10 zile de la debut.
- LCR este clar, cu număr de 10-500 elemente/mmc.
- În sedimentul LCR predomină iniţial PMN, iar după 2 zile de boală, limfocitele.
- Glicorahie normală, proteinorahie normală sau crescută.
- Febra şi semnele meningeene se reduc în 2-7 zile.
- 5-10% din copii pot prezenta convulsii febrile, mioclonii, comă.
- Pleiocitoza LCR poate persista 7-10 zile după remiterea semnelor clinice de meningită.
- Evoluţie favorabilă fără sechele. Prognostic benign în 90% din cazuri.
- La pacienţii cu hipo sau agammaglobulinemie, virusul poate persista în LCR luni sau ani, producând o encefalită progresivă sau polimiozita. Enterovirusurile pot fi izolate precoce din LCR, chiar în absenţa unei pleiocitoze semnificative.
- Diagnostic diferenţial: meningita cu virusul urlian, virusul poliomielitei, encefalita cu arbovirusuri, virusul coriomeningitei limfocitare, HIV, leptospiroză, boala Lyme, meningita bacteriană tratată incomplet cu antibiotice.

9. ***Encefalita***

- Este o manifestare rară a infecţiei enterovirale. Enterovirusurile determină 10-20% din cazurile de encefalită virală, serotipurile cel mai frecvent implicate sunt *ECHO 6* şi *9* şi *Coxsackie A9, B0 şi B5*.
- În encefalita difuză, tabloul clinic include ameţeli, letargie, tulburări de comportament, convulsii, pareze, comă.
- În encefalita focală apar convulsii motorii parţiale, hemicoree şi ataxie cerebeloasă acută.
- Modificările LCR sunt similare cu cele din meningita aseptică.
- Encefalita enterovirală poate complica evoluţia unei meningite aseptice.

- Diagnostic diferenţial: alte encefalite virale (herpes simplex, arbovirusuri, urlian), encefalite postinfecţioase (din convalescenţa rujeolei, rubeolei, varicelei, tusei convulsive), boala Lyme, sindromul Reye, encefalopatie.

10. ***Paralizii.*** Boala paralitică asemănătoare poliomielitei este determinată de enterovirusul 71 şi *Coxsackie A7;* a produs epidemii în Europa de Est, Rusia, Thailanda; evoluţie severă în unele cazuri, cu encefalită, edem pulmonar noncardiogenic şi deces.

Paralizia unilaterală completă de oculomotor este cauzată de alte non-poliovirusuri decât enterovirusul 71; evoluţie mai puţin severă.

Sindromul Guillain–Barré şi mielita transversă pot apare în infecţia cu virusurile *Coxsackie A2, A5 şi A9 şi ECHO 5,6 şi 22.*

11. ***Enterita de vară*** este provocată de virusurile *ECHO 11 ,14, 18, 20*; are caracter epidemic în colectivităţile de copii şi evoluţie benignă.

12. ***Hepatita şi pancreatita*** pot să apară în infecţiile cu virusurile *Coxsackie B* la copiii mari şi adulţi.

13. ***Nefrita acută*** a fost descrisă în infecţiile cu *Coxsackie B.*

14. ***Orhita*** poate fi forma de manifestare a infecţiei cu *Coxsackie B.*

Forme clinice. Se pot clasifica după vârstă. Infecţiile cu enterovirusuri mai frecvent întâlnite la copil sunt boala gură-mână-picior, meningita aseptică, miocardita. La adulţi se întâlnesc predominant faringite cu exantem, pericardită, conjunctivită şi mai rar boala paralitică. Evoluţia este favorabilă în majoritatea cazurilor, cu excepţia persoanelor cu imunodeficienţă, care dezvoltă forme severe, uneori letale (meningo-encefalita, mielită).

La nou-născuţi, infecţiile enterovirale cu unele serotipuri (*Coxsackie grup B, 2-5* şi *Echovirusul 11*) pot avea un caracter sistemic (boala enterovirală generalizată la nou-născut), cu afectare miocardică, hepatică, meningoencefalitică şi evoluţie fulminantă, fatală. Unele enterovirusuri pot fi implicate în patogeneza diabetului zaharat insulino-dependent, artritei acute, polimiozitei, sindromului hemolitic uremic şi nefritei acute idiopatice.

Diagnostic de laborator

- Izolarea virusului din exudatul faringian, materii fecale, sânge, LCR; entero-virusurile produc un efect citopatic caracteristic în culturile de celule, care este confirmat prin imunofluorescenţă indirectă, cu anticorpi monoclonali.
- PCR permite detectarea ARN enteroviral în LCR şi ţesuturi; este cel mai rapid şi specific test.
- Serodiagnosticul - creşterea de cel puţin 4 ori a titrului anticorpilor neutralizanţi în serul de convalescent faţă de faza acută.
- VSH şi numărul de leucocite sunt uşor crescute.
- TGP, bilirubinemie, fosfatază alcalină crescute (în hepatită).
- Enzime cardiace crescute - în miopericardită.
- Examen LCR - pleiocitoză cu predominanţă limfocitară (în meningita aseptică).

- Radiografia toracică - normală în pleurodinie.
- EKG - tulburări de ritm şi de conducere, microvoltaj.

Profilaxie şi tratament. Măsurile de igienă personală riguroasă, carantină şi izolare pot contribui la prevenirea răspândirii infecţiilor enterovirale.

Tratamentul este simptomatic şi suportiv. Agenţii antivirali disponibili în mod curent nu sunt eficienţi în infecţiile enterovirale. Imunoglobulinele intravenoase au fost eficiente în unele cazuri de infecţie ale SNC la nou-născuţi şi pacienţi imunodeprimaţi .Glucorticoizii sunt contraindicaţi.

IV.6. FEBRA TIFOIDĂ

Febra tifoidă este o boală infecţioasă sistemică transmisibilă, specific umană, produsă de *Salmonella typhi*, caracterizată clinic prin febră prelungită, stare tifică, exantem, splenomegalie şi tulburări digestive, cu potenţial letal.

Epidemiologie:

– Febra tifoidă este răspândită pe tot globul, predominant în ţările în curs de dezvoltare, cu sistem sanitar deficitar; este endemică în Asia, Africa, America Latină, Caraibe şi Oceania, infectând anual 21,6 milioane de oameni, cu 200.000 decese.

– Sursa de infecţie este reprezentată de omul bolnav şi purtătorul sănătos.

– Calea de transmitere este digestivă, prin contact direct sau indirect cu produse contaminate (apă, alimente etc.) şi cu material infecţios (materii fecale, urină, bilă).

– Receptivitatea este generală.

– Imunitatea după boală este durabilă, dar nu absolută, putând apare reinfecţii.

Etiologie. *Salmonella typhi* – familia Enterobacteriaceae, genul *Salmonella*, serogrupul D, sunt bacili Gramnegativ, mobili, nesporulaţi şi conţin 3 antigene:

- Antigenul H – flagelar;
- Antigenul O – polizaharidul de suprafaţă, responsabil de specificitatea serotipurilor;
- Antigenul Vi – cu proprietăţi antifagocitare.

Patogenie. *Salmonella typhi* pătrunde în organismul gazdei la nivelul ileonului distal. Bacteria prezintă fimbrii specializate care aderă la epiteliul plăcilor Peyer (locul principal pe unde macrofagele trec din intestine în sistemul limfatic). *Salmonella typhi* are un antigen capsular Vi care maschează AMP, evitând inflamaţia bazată pe neutrofile. Apoi bacteria induce atragerea de către macrofagele gazdă de noi macrofage, cooptează mecanismul celular al macrofagelor pentru propria reproducere, trece din ganglionii limfatici mezenterici în ductul toracic şi limfatice şi apoi în ţesutul reticulo-endotelial din ficat, splină, măduva osoasă şi ganglionii limfatici. Aici bacteriile continuă să se multiplice până când ating o densitate critică, după care

induc apoptoza macrofagelor, intră în torentul sanguin şi invadează restul organismului. Vezica biliară este infectată pe cale sanguină sau prin extensia directă a *Salmonella typhi,* rezultând o bilă infectată. Reintră astfel în tractul gastrointestinal şi reinfectează plăcile Peyer. Bacteriile care nu reinfectează gazda sunt eliminate prin fecale şi pot infecta alte gazde.

Tablou clinic

- *Perioada de incubaţie* are o durată de 14 zile (limite 7-21 zile).
- *Debutul* durează 7 zile şi poate fi:
  - Lent, cu febră care creşte treptat, cefalee persistentă, astenie, anorexie, disconfort abdominal, constipaţie sau diaree;
  - Brusc, cu febră înaltă 39-40ºC;
  - Atipic - respirator, nervos, digestiv, articular.
- *Perioada de stare* durează 2-3 săptămâni la cei netrataţi şi se caracterizează prin:
  - Febră în platou, 39-40ºC;
  - Stare tifică cu tulburări neuropsihice (apatie, bradipsihie, obnubilare, delir oniric, mişcări carfologice, psihoză schizoidă, convulsii sau comă), surditate temporară, cefalee intensă.
  - Tulburări digestive: abdomen meteorizat, dureros difuz, în special în fosa iliacă dreaptă, scaune diareice galben-verzui (40-50% din cazuri) sau constipaţie, borborisme;
  - Angina Duguet: ulceraţii simetrice, nedureroase la nivelul pilierilor, faringe hiperemic difuz;
  - Splenomegalia este constantă;
  - Exantemul (rozeola tifică sau petele lenticulare) constă în apariţia (în a 7-9-a zi de boală) a 10-20 elemente maculopapuloase de 2-4 mm diametru la nivel subcostal şi periombilical, care dispar la presiune digitală, pălesc în 3-5 zile; concomitent apar noi elemente care pot prelungi durata exantemului la 10-14 zile; uneori elementele eruptive sunt numeroase şi localizate pe trunchi şi membre (typhus polonicus);
  - Tulburări cardiovasculare: disociaţie sfigmo-termică (bradicardie relativă în discordanţă cu temperatura), puls slab, dicrot, hipotensiune arterială.
- *Perioada de declin* constă în scăderea treptată a febrei şi ameliorarea simptomatologiei în decurs de o săptămână.
- *Perioada de convalescenţă*: durează 2-4 săptămâni; pot apare recăderi, care sunt mai uşoare şi mai scurte decât boala iniţială.

Forme clinice

- După intensitate:
  - Forme uşoare - mai ales la vaccinaţi;
  - Formă medie - cea descrisă;
  - Forme severe - encefalitice, heteroforme (diaree, deshidratare),

hemoragice.

- După vârstă:
  - La sugar şi copilul mic - forme septicemice cu fenomene gastroenteritice şi extradigestive (respiratorii, meningiene);
  - La copilul de 2-15 ani evoluţie uşoară şi atipică;
  - La vârstnici- evoluţie severă, cu complicaţii cardiace.

Complicaţii – se înregistrează în 10% din cazuri, fiind reprezentate de:

- *Complicaţii digestive:*
  - Hemoragia intestinală – apare cu o frecvenţă de 2-8 % la netrataţi, în a 10-16 a zi de boală, în special la adulţi şi în formele severe;
  - Perforaţia intestinală – survine în 0,5-3% din cazuri, în a 3-4 a săptămână de boală şi poate fi „stenică", cu aspect de peritonită (dureri abdominale violente, apărare musculară), în formele uşoare şi medii de febră tifoidă şi „astenică" în formele grave, cu puls filiform, sughiţ, vărsături.
  - Colecistită, hepatită – sunt rare.
- *Complicaţii cardiovasculare*
  - Modificări electrocardiografice în 10-15% din cazuri;
  - Miocardită toxică – 1-5% din cazuri;
  - Pericardită – rară;
  - Tromboflebite, arterite.
- *Complicaţii respiratorii*
  - Ulceraţia faringelui posterior,
  - Pneumonie lobară.
- *Complicaţii nervoase*
  - Encefalomielită (leucoencefalopatie demielinizantă),
  - Polineuropatie, nevrite de nervi cranieni,
  - Mielită transversă,
  - Meningită,
  - Poliradiculonevrită.
- *Complicaţii genito-urinare*: pielonefrită, sindrom nefrotic, orhită.
- *Complicaţii hematologice:*
  - Coagulare intravasculară diseminată,
  - Sindrom hemolitic uremic – rar.
- *Complicaţii musculare şi osteo-articulare*
  - Polimiozite,
  - Periostite (tibiale, costale), osteite, după luni sau ani,
  - Abcese spinale – rare.

Diagnostic de laborator:

- examene bacteriologice – pentru izolarea *Salmonella typhi* din produse patologice prin:
  - hemoculturi – sunt pozitive în 90-100% din cazuri în primele

două săptămâni de boală şi în 50% în săptămâna a 4-a;
- medulocultura – mai frecvent pozitivă în săptămâna a 4-a;
- coprocultura – pozitivă din ultimele zile ale perioadei de incubaţie, în special în săptămâna a 2-a şi a 3-a;
- culturi din aspiratul duodenal;
- urocultura – pozitivă în 10-30% din cazuri, în speial în săptămâna a doua.

- Examene serologice:
  - Reacţia Widal evidenţiază anticorpii aglutinanţi antiantigen H şi O;
  - Titrul semnificativ pentru diagnostic este > 1:320 şi respectiv > 1:640 sau o creştere de cel puţin 4 ori a titrului în serul de convalescent faţă de serul din faza acută.
  - ELISA: pentru anticorpii IgM şi IgG faţă de polizaharidele *S.typhi*, anticorpii monoclonali antiantigen flagelar.
  - Rezultatele testelor serologice trebuie confirmate prin culturi sau detectarea ADN prin: PCR.
- Examene de laborator nespecifice
  - Leucopenie, limfopenie relativă, trombocitopenie;
  - Anemie moderată;
  - Absenţa eozinofilelor pe frotiul periferic;
  - Creşterea VSH;
  - Creşterea moderată a transaminazelor şi bilirubinemiei;
  - Examenul de urină : proteinurie, cilindrurie;
  - Coprocitograma relevă prezenţa celulelor mononucleare;
  - Radiografia toracică: infiltrate pulmonare;
  - Examen CT: abcese abdominale, osoase, etc.

Diagnostic diferenţial:
- Sindroame enterice cauzate de alte bacterii: *Yersinia enterocolitica, Y.pseudotuberculosis, Campylobacter*
- Infecţii sistemice ce pot mima febra tifoidă:
  - Infecţii bacteriene: leptospiroza, legioneloza, tuberculoza intestinală, pesta septicemică, antraxul intestinal, bartoneloza acută, bruceloza, endocardita;
  - Infecţii parazitare: malaria, amebiaza, toxoplasmoza, trichineloza, schistosomiaza acută;
  - Infecţii virale: hepatita, mononucleoza infecţioasă, denga;
  - Infecţii micotice: histoplasmoza diseminată;
  - Infecţii rickettsiene: tifos exantematic, febra Q, erlichioza, febra pătată a Munţilor Stâncoşi;
  - Infecţii localizate: ORL, respiratorii, urinare, hepato-biliare, SNC (meningită, encefalită, abces cerebral), supuraţii ale părţilor moi sau ale organelor profunde (abces perirenal, flegmon ischio-rectal);
  - Boli autoimune: LED, artrită reumatoidă sistemică;

- Afecţiuni maligne: limfoame, leucemii, neoplazii.

Tratament. Instituirea precoce a antibioterapiei în febra tifoidă permite obţinerea defervescenţei în 3-5 zile. Apariţia de tulpini rezistente la antibioticele clasice (cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol) impune individualizarea terapiei iniţiale în funcţie de sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor din zona geografică unde a apărut infecţia, astfel:

- În febra tifoidă cu tulpini sensibile, se utilizează:
  - Cloramfenicol, 50 mg/kgc/zi la copil, 3 g/zi la adult, în perioada febrilă (nu sub 5 zile), cu reducerea ulterioară a dozei la 30 mg/kgc/zi, respectiv 2 g/zi încă 7 zile de afebrilitate;
  - Amoxicilină 4-6 g/zi la adult, 100 mg/kgc/zi la copil, 10-14 zile;
  - Trimetoprim-Sulfametoxazol 10-14 zile.
- În febra tifoidă cu tulpini rezistente la Cloramfenicol, Ampicilină, Trimetoprim şi în ţările unde au apărut tulpini multirezistente la antibiotice:
  - Fluorochinolone (ciprofloxacină, 500 mg x 2/zi, timp de 10 zile) sunt antibioticele recomandate de OMS (2003) pentru tratamentul de primointenţie al febrei tifoide, complicate şi necomplicate.În Asia de sud-est şi la imigranţi din această zonă s-au raportat tulpini rezistente la Ciprofloxacină.
  - Ceftriaxonă 2g/zi la adult, 75 mg/kgc/zi la copil, timp de 14 zile.
  - Azitromicină, 1 g/zi prima zi, apoi 500 mg/zi încă 6 zile la adult, 20 mg/kgc/zi la copil.
  - Dexametazona se utilizează în cazurile severe, cu complicaţii neurologice (delir, comă), şoc, meningită etc.
  - În caz de perforaţie intestinală se recomandă tratament conservator şi asocierea de antibiotice active pe germenii anaerobi.
- Pentru tratamentul purtătorilor de *S.typhi* se utilizează fluorochinolonele (ciprofloxacina, ofloxacina), amoxicilina sau cotrimoxazol timp de 4-6 săptămâni.

Evoluţie:

- În lipsa tratamentului antibiotic, febra se menţine timp de 3-4 săptămâni.
- Recăderile apar la 20% dintre pacienţii trataţi şi 5-10% la cei netrataţi (terapia antibiotică precoce împiedică dezvoltarea unui răspuns imun adecvat). Recăderile sunt mai uşoare şi au a durată mai scurtă decât boala iniţială.
- Purtătorii cronici intestinali şi urinari de *S.typhi* au o frecvenţă de 3-6%. Pacienţii netrataţi pot elimina *S.typhi* prin materiile fecale până la 3 luni. Pentru depistarea purtătorilor de *S.typhi* sunt necesare 3 coproculturi (la interval de 1 lună) după vindecare.
- Mortalitatea în febra tifoidă s-a redus astăzi la 1%.

Prevenţie. Vaccinarea antitifoidică se recomandă călătorilor în zone endemice.

IV.7. BOTULISMUL

Botulismul este o afecţiune caracterizată prin apariţia de paralizii (iniţial de nervi cranieni apoi paralizii periferice) cauzate de neurotoxina bacteriei *Clostridium botulinum*.

Botulismul debutează cu paralizii de nervi cranieni ce determină diplopie, pupile cu midriază fixă, dizartrie, disfagie, pacientul acuzînd uscăciunea mucoaselor. Ulterior pot fi afectaţi muşchii scheletici; în absenţa tratamentului specific boala poate evolua cu paralizii flasce, insuficienţă respiratorie şi deces.

Etiologie. Genul *Clostridium* include bacili gram-pozitiv, anaerobi.

C. botulinum produce toxine desemnate ca fiind de tip A, B, C, D, E, F şi G.

Botulismul uman este cauzat cel mai frecvent de tipurile A, B, and E. Tipul E este asociat consumului de produse marine sau de apă dulce.

Toxinele ce cauzează această boală sunt printre cele mai potente substanţe bioactive cunoscute (doza letală orală la om este de 0,05-0,5 μg).

Sporii de *C. botulinum* sunt ubicvitari. Metodele sigure de conservare a alimentelor distrug sporii sau le inhibă germinarea şi creşterea. Condiţiile care predispun la germinare şi multiplicare sunt: absenţa oxigenului (condiţiile de anaerobioză), aciditatea scăzută (pH > 4,6) şi temperatura > 39°C.

Patogenie. Există 4 tipuri clinice de botulism.

Botulismul alimentar caracterizează infecţia la adult şi copilul mare şi apare în urma ingestiei alimentelor contaminate cu toxină botulinică preformată. De la nivelul regiunii superioare a intestinului subţire toxina trece în torentul sanguin şi se fixează ireversibil de următoarele situsuri (interferînd eliberarea de acetilcolină):

- receptorii fibrelor nervoase colinergice de la joncţiunea neuro-musculară;
- la capătul axonal al nervilor parasimpatici postganglionari;
- ganglioni autonomi.

Botulismul de plagă rezultă în urma germinării sporilor şi a producerii de toxină în plaga contaminată cu absorbţia sistemică ulterioară a toxinei.

Botulismul nou-născutului rezultă în urma ingestiei sporilor care germinează şi produc toxină în tractul gastrointestinal al nou-născutului.

Botulismul „infecţios" se dezvoltă după ingestia sporilor şi formarea ulterioară a toxinei în tractul gastrointestinal.

Manifestări clinice. Perioada de incubaţie are o durată de 12-36 ore (variind între 6 ore - 10 zile). Pacientul este afebril în absenţa complicaţiilor.

Simptomele sunt:

- *Gastrointestinale* - greţuri, vărsături, crampe abdominale, diaree (iniţial)/ constipaţie (ulterior), uscăciunea mucoaselor;
- *Neurologice* - manifestîndu-se prin disfuncţii ale nervilor cranieni: vedere înceţoşată, diplopie, dizartrie, disfagie, disfonie, ptoză palpebrală, slăbiciunea muşchilor faciali, slăbiciunea limbii;

- obnubilare, fatigabilitate;
- *slăbiciune musculară* progresează descendent (este tipic simetrică); în cazuri severe sunt prezente paralizii flasce ale extremităţilor superioare şi inferioare şi dispnee prin prinderea muşchilor intercostali;
- manifestări ale *disfuncţiei sistemului nervos parasimpatic*: uscăciunea mucoasei orale, ileus paralitic şi hipotensiune ortostatică.
- pupilele pot fi dilatate sau areactive.

În *botulismul de plagă* nu apar semnele gastrointestinale. Tonusul muscular permite diferenţierea de tetanos.

Botulismul nou-născutului se manifestă prin apatie, plâns stins, sucţiune dificilă, ptoză palpebrală şi constipaţie.

Simptomele şi semnele de botulism sunt reversibile, dar, disfuncţia nervilor cranieni şi disfuncţia autonomă uşoară pot persista şi peste 1 an.

Complicaţiile includ otita medie, pneumonia de aspiraţie, sindromul de detresă respiratorie acută.

Diagnostic de laborator:

- Detecţia şi identificarea toxinei botulinice în sânge, materii fecale, şi în alimentul incriminat. Testarea pe şoarece constă în inocularea intraperitoneală a prelevatelor mai sus menţionate (test pozitiv: deces în 24-48 ore a tuturor şoarecilor cu excepţia celor protejaţi cu - ser polivalent sau specific de tip).
- Izolarea *C. botulinum* din materii fecale.
- Examenul LCR este normal.

Diagnostic diferenţial. Afecţiunile de care trebuie diferenţiat sunt: encefalita de căpuşe, difteria, poliomielita, sindromul Guillain-Barre, miastenia gravis, toxiinfecţiile alimentare, scleroza în plăci, intoxicaţiile cu beladonă, cu ciuperci, sau cu alcool metilic.

Pentru botulismul nou-născutului diagnosticul diferenţial include: sepsisul, deshidratarea, pneumonia, infecţia cu virusul Epstein-Barr, difteria, miastenia gravis congenitală, distrofia musculară, hipotiroidismul, condiţiile metabolice şi toxice care pot determina slăbiciune musculară şi hipotonie.

Tratament:

- Asigurarea suportului nutriţional şi hidric;
- Prevenirea infecţiilor nosocomiale pulmonare şi urinare;
- Antitoxină botulinică trivalentă (neutralizează doar toxina circulantă) - trebuie administrată cât de repede este posibil cu testarea prealabilă a hipersensibilizării:
    - Pentru testarea cutanată: 0,1 ml antitoxină în 1/100 diluţie în ser fiziologic, intradermic;
    - Pentru testarea oculară: o picătură de antitoxină în 1/10 diluţie cu ser fiziologic este instilată într-un ochi şi în celălalt ochi o picătură de ser fiziologic (SF) - lăcrimarea şi conjunctivita ce

survin după 10-30 minute atestă hipersensibilizarea;

- Şocul anafilactic trebuie tratat cu epinefrină, steroizi sau ACTH. Antitoxina trebuie administrată *intravenos*, într-o singură priză (dacă nu există semne de hipersensibilizare). Reacţiile de hipersensibilizare pot fi evitate dacă se utilizează imunoglobuline botulinice umane. Desensibilizarea la antitoxina botulinică constă în: injecţii seriate subcutanate de antitoxină la 20 minute interval:
  - 0,05 ml în 1/20 diluţie (SF);
  - 0,1 ml în 1/10 diluţie (SF);
  - 0,3 ml în 1/10 diluţie (SF);
  - 0,1 ml nediluat;
  - 0,2 ml nediluat;
  - 0,5 ml nediluat doze terapeutice *intramuscula*r.

- Guanidina hidroclorică;
- Doze mari de penicilină sunt, în general, recomandate;
- Alte antibiotice (cefalosporine, etc) dacă există complicaţii;
- Debridarea plăgilor.

Dacă se suspectează botulismul alimentar, atât clinicienii cât şi investigatorii din reţeaua de sănătate publică trebuie să se informeze asupra modului de preparare/conservare (conservare prin afumare, marinare, îmbidonare, saramură, fermentare) a alimentelor la domiciliu. Sporii de *C. botulinum* nu sunt distruşi prin fierbere la 100 C. Toxina este termo-labilă, deci, poate fi inactivată prin fierberea alimentelor înainte de a fi consumate.

Mortalitatea este de 25-30%.

IV.8. TRICHINELOZA

Trichineloza este o boală infecţioasă acută produsă de *Trichinella spiralis*, transmisă omului prin consumul de carne (porc, mistreţ, urs) insuficient prelucrată termic şi care se caracterizează prin manifestări clinice proteiforme: febră, dureri musculare difuze şi fenomene alergice.

Parazitoza este răspândită pe tot globul, cu excepţia Australiei.

Etiologie. *Trichinella spiralis* este un vierme nematod, mic (1,5- 4 mm), rotund şi alb care se întâlneşte la porc şi şobolan (principalele gazde în natură), urs, mistreţ, cal şi mai rar la vulpe, câine, pisică, atât sub forma adultă (în intestin), cât şi sub formă larvară (musculară).

Patogenie. La om, ciclul biologic evolutiv al parazitului şi respectiv infecţia, începe după ingerarea de carne insuficient prelucrată termic ce conţine larve viabile şi parcurge două faze:

- ***Faza intestinală*** ce include:
  - Penetrarea larvelor închistate în mucoasa intestinală (2-4 ore);

- Maturarea în viermi adulţi (36-48 ore);
- Acuplarea în ileon, după care masculii mor şi se elimină prin scaun;
- Femelele depun larve (500-1500), apoi sunt eliminate prin scaun.

Prezenţa paraziţilor la nivel intestinal în diferite stadii de evoluţie, determină un proces inflamator local cu hiperactivitate secretorie a vilozităţilor intestinale şi apariţia diareei.

- ***Faza de invazie musculară:***
  - Din intestin, noile larve trec în circulaţia generală şi apoi se fixează la nivelul muşchilor striaţi scheletici (intercostali, abdominali, pectorali, diafragm), muşchii limbii, maseteri, laringieni, musculatura extrinsecă oculară, unde se măresc de 10 ori, determină iritaţie locală şi infiltrat inflamator (miozită), apoi se închistează în 3 săptămâni.
  - Calcificarea chistului în 6-18 luni, după care larvele mor (la animale, larvele rămân vii tot restul vieţii; prin ingerarea cărnii infestate de către om sau alte animale se reia ciclul biologic evolutiv al parazitului).
  - Larvele se pot localiza şi în SNC, miocard, globi oculari, unde nu se închistează, dar sunt distruse prin reacţiile de apărare ale ţesuturilor parazitate.

La nivelul vaselor sanguine, organelor şi ţesuturilor parazitate larvele exercită acţiuni patogenice multiple: mecanică, iritativă, inflamatorie şi toxico-alergică, responsabile de apariţia miozitei, a capilaropatiei eozinofilice şi a unei stări de hiperergie care explică durerile musculare, fenomenele alergice, simptomatologia miocardică, nervoasă, pulmonară.

Tablou clinic. Incubaţia este de 2- 30 zile (media 9-14 zile).

Manifestările clinice depind de cantitatea de larve ingerată şi de reactivitatea organismului şi pot fi sistematizate în trei stadii:

- stadiul intestinal (de debut) se caracterizează prin:
  - Durează 7 zile;
  - Fenomene digestive (greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree).
- stadiul de invazie musculară (de stare):
  - Durează 3-6 săptămâni;
  - Febră 38°-40° C;
  - Dureri musculare, tumefacţie: muşchii extraoculari, maseteri, ai gâtului, flexorii membrelor, ai spatelui, cu dificultăţi în mers, deglutiţie, masticaţie, respiraţie;
  - Edeme periorbitale şi faciale;
  - Erupţii urticariene, scarlatiniforme, rujeoliforme sau peteşiale;
  - Prurit;
  - Hemoragii subconjunctivale, conjunctivite.

Manifestări mai rare, dar severe:

- Miocardita - după a 3-a săptămână de boală;
- Comă;
- Tulburări neuropsihice 10-24%- nespecifice: (cefalee, apatie, somnolenţă, confuzie, delir), encefalita;
- Afectare pulmonară: infiltrate Löffler, reacţii pleurale;
- Afectare renală: nefrite, glomerulonefrite.

– stadiul de convalescenţă:
- începe după 3-4 săptămâni de boală;
- retrocedarea progresivă a manifestărilor clinice;
- mialgiile şi manifestările alergice pot persista luni de zile.

Diagnostic de laborator:

- Hipereozinofilie sanguină – din a doua săptămână de boală valori de peste 20%, chiar 50-80 %;
- Leucocitoză: 20.000- 30.000/mmc;
- VSH normală sau moderat crescută;
- Hipoproteinemie, hipoalbuminemie, α_1 şi α_2 globuline crescute;
- Hipoglicemie;
- Hipokaliemie;
- Creşterea enzimelor musculare: creatinfosfokinaza, LDH, miokinaza, din a doua săptămână;
- Creşterea uşoară a ALAT.
- Teste serologice:
  - Imunofluorescenţa indirectă;
  - Testul imunoenzimatic EIA , utilizat ca test screening;
  - Testul de floculare cu bentonită - test de confirmare pentru probele EIA pozitive.

Aceste teste devin pozitive după 3-5 săptămâni de boală şi pot rămâne astfel mai mulţi ani.

- PCR decelează ADN de Trichinella în muşchii striaţi şi sânge;
- Biopsia musculară:
  - cea mai sigură metodă de diagnostic;
  - examen parazitologic direct al larvelor în muşchi;
  - se efectuează în a 3-4 a săptămână de boală;
  - în muşchiul deltoid, biceps brahial, gastrocnemian.
- Electromiograma evidenţiază alterarea funcţiei motorii;
- Electrocardiograma evidenţiază tulburări de ritm şi de conducere.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date:

- Epidemiologice: consum de carne crudă sau insuficient prelucrată termic, infestată sau netestată şi existenţa altor cazuri de boală care au consumat acelaţi produs;
- Clinice: febră, edeme palpebrale, erupţii precedate de diaree;
- Paraclinice: eozinofilie, teste serologice şi biopsie musculară pozitive.

Diagnostic diferenţial:

- În stadiul intestinal: toate bolile diareice acute;
- În stadiul de invazie musculară:
  - Mialgii: gripa, infecţia cu virusuri Coxsackie, leptospiroza, dermatomiozita;
  - Febra: febra tifoidă, sepsis;
  - Edeme palpebrale: celulita periorbitară, edem angioneurotic;
  - Afectarea neurologică: polinevrita, poliomielită, miastenia gravis, meningita, encefalita virală;
  - Afectarea cardiacă: miocardita virală sau bacteriană, endocardita, cardiomiopatia ischemică.
  - Boli cu eozinofile şi febră: boala Hodgkin, leucemia cu eozinofile, periarterita nodoasă.

Tratament:

- Igieno-dietetic: repaus la pat în formele medii şi severe, dietă hipocalorică, hiperglucidică, cu vitamine;
- Etiologic: Albendazol 400 mg p.o. în 2 prize, 14 zile; Mebendazol 5 mg/kgc/zi în 2 prize, 10-13 zile;
- Patogenic: Prednison 40-60 mg/zi, maxim 10-15 zile în cazurile severe, cu febră persistentă sau recurentă, manifestări alergice intense, afectare cardiacă, neurologică sau pulmonară.

Prognosticul este benign în formele uşoare şi medii. Letalitatea este de 5-10% în formele severe.

Capitolul V
INFECŢII CU VIRUSURILE HEPATITICE

V.1. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ A

Etiologie. Virusul hepatitei A (VHA) este un virus ARN, cu genom monocatenar, care determină o infecţie autolimitantă asociată unei inflamaţii hepatice acute.

Fiind un virus cu transmitere enterală, prezintă o replicare iniţială în hepatocite, după care este secretat în canaliculii biliari, iar de aici în tractul intestinal. Absenţa învelişului lipidic este un factor important pentru virusurile cu transmitere fecal orală (VHA şi VHE), acestea nefiind inactivate de bilă.

VHA este clasificat ca fiind unicul membru al genului *Hepatovirus*, familia *Picornaviridae*. Virionul VHA, analizat prin microscopie electronică, este o particulă rotundă, relativ netedă, cu diametrul de 27-30 nm.

Tulpinile virale VHA au doar un singur serotip, de aceea, infecţia cu oricare tulpină conferă protecţie faţă de toate celelalte. Replicarea VHA pe culturi celulare poate fi detectată numai prin tehnici imunologice, sau prin metode de hibridizare a acidului nucleic.

Epidemiologie. Virusul hepatitei A poate supravieţui perioade îndelungate în mediul înconjurător, contaminarea apei sau a alimentelor fiind sursa principală a izbucnirilor epidemice. Transmiterea VHA se poate produce şi prin produse de sânge, dar situaţia aceasta este rar întâlnită.

În funcţie de nivelul de endemicitate al infecţiei cu VHA, zonele geografice pot fi clasificate ca fiind cau endemicitate înaltă, intermediară şi scăzută. Nivelul endemicităţii se corelează cu condiţiile de igienă şi sanitare din fiecare zonă geografică (tabelul 5.1)

Tabel 5.1*: Caracteristicile epidemiologice ale infecţiei cu virusul hepatitei A*

Zone de endemicitate	*Vârsta frecvent afectată*	*Izbucniri epidemice*
Înaltă	< 5 ani	Rare
Intermediară	5-15ani	Frecvente: răspândite în comunitate
Scăzută	> 20 ani	Ocazional: centre de ocrotire, în comunitate

Fiziopatologia infecţiei cu VHA. Deşi la primate infecţia cu VHA se produce fie pe cale orală, fie intravenoasă, de regulă, hepatita cu virus A survine în

cazul expunerii persoanelor la VHA atât printr-un contact direct cu un individ infectat cât şi în urma ingestiei de alimente sau apă contaminate.

VHA se replică în cea mai mare măsură în hepatocite, dar, există date care indică şi existenţa unei replicări în celulele epiteliului intestinal. Secreţia virusului în bilă este urmată de eliminarea unor mari cantităţi de virus în materiile fecale (10^8 particule/gram). Cantităţi mari de virus circulă în sânge timp de 2-3 săptămâni, şi, concomitent, poate fi găsit în salivă.

La persoanele care dezvoltă boala clinic aparentă, excreţia unor cantităţi importante de virus în materiile fecale începe cu 2-3 săptămâni anterior debutului şi poate continua timp de câteva săptămâni după instalarea icterului (dar la titruri scăzute).

Răspunsul imun celular. Virusul hepatitei A nu este citopatic in vivo, iar hepatita A este o boală mediată imunopatologic. Limfocitele T citotoxice sunt capabile să lizeze celulele infectate cu VHA.

În plus, celulele T specifice – virale produc interferon-gama, care, împreună cu alte citokine, sunt capabile să recruteze alte celule inflamatorii, mai puţin specifice, responsabile de o accentuare a leziunilor hepatice. Mecanismele prin care infecţia este eliminată sunt incomplet definite, acestea constînd probabil în neutralizarea infecţiei mediată de anticorpi, inhibarea replicării virale mediată de interferon şi apoptoza celulară indusă de limfocitele T- citotoxice.

Răspunsul imun umoral. În cursul stadiilor tardive ale infecţiei, există un important răspuns umoral, anticorpii fiind direcţionaţi împotriva epitopilor conformaţionali sau a capsidei virale. Anticorpii serici neutralizanţi protejează împotriva reinfecţiei cu VHA, în timp ce imunitatea mediată celular pare a fi implicată în clearence-ul viral odată ce infecţia s-a produs.

Anticorpii apar odată cu debutul simptomelor şi sunt reprezentaţi de IgM, IgG şI IgA. Anticorpii IgM şi IgG sunt neutralizanţi; răspunsul în IgG este durabil şi conferă protecţie împotriva reinfecţiei, totuşi, nivelul acestora poate să scadă la valori nedetectabile după zeci de ani de la infecţie. Anticorpii secretori joacă un rol neglijabil în protecţia împotriva hepatitei A.

Manifestări clinice. Incubaţia este de 2-6 săptămâni.

Perioada preicterică (prodromală) are o durată de 1-2 săptămâni, fiind caracterizată prin următoarele sindroame:

- *Sindromul digestiv* - frecvent întâlnit (70-90%) - se manifestă prin: anorexie, greţuri, vărsături, dureri intermitente în hipocondrul drept şi epigastru, balonări abdominale, dezgust pentru fumat, diaree (întâlnită la copii - în 20% din cazuri);
- *Sindromul neuropsihic*: astenie marcată, cefalee, vertij, irascibilitate;
- *Sindromul pseudogripal*: febră, cefalee, mialgii, catar respirator;
- *Sindromul pseudoreumatismal* constă în artralgii care afectează articulaţiile mari şi care cedează odată cu instalarea icterului;
- *Sindromul eruptiv*: erupţii de tip urticarian, rujeoliform, scarlatini-form, sau purpuric;

- *Alte tipuri de debut*: pseudomeningean, cu prurit, tip abdomen acut sau direct cu icter.

Perioada icterică (de stare):

- Icterul sclerotegumentar, precedat de urini hipercrome, se extinde de la mucoase la tegumente în 1-3 zile. Odată cu apariţia icterului fenomenele digestive regresează progresiv.
- Icterul durează 7-17 zile la copii şi 10-28 zile la adulţi fiind însoţit uneori de prurit.
- Icterul se asociază cu urini hipercrome şi scaune decolorate.
- La examenul fizic se constată hepatomegalie de consistenţă normală sau discret crescută, sensibilă la palpare sau spontan. Revenirea la normal a dimensiunilor ficatului se face, în medie, în 4 săptămâni.
- Splenomegalia este prezentă la aproximativ o treime din cazuri, iar adenomegalia este inconstantă.

Evoluţie. Intensificarea icterului până la momentul de apogeu se realizează în decurs de o săptămână, se menţine constant timp de aproximativ 10 zile şi dispare, de regulă, după 3 săptămâni.

Severitatea simptomelor asociate infecţiei cu VHA este strâns corelată cu vârsta. Astfel, infecţia acută, simptomatică, icterică se întâlneşte cel mai adesea la adulţi şi la adolescenţii cu vârsta peste 16 ani, în timp ce copiii sub 2 ani se prezintă foarte rar cu o hepatită manifestă clinic.

Perioada de convalescenţă este prelungită, recuperarea fiind lentă.

Boala nu progresează spre un stadiu cronic.

Forme clinice. Hepatite anicterice - întâlnite în 95-98% din cazuri.

În funcţie de intensitatea fenomenelor clinice şi mai ales a icterului se descriu următoarele forme: uşoare, medii şi severe (tabelul 5.2).

Tabel 5.2. *Forme clinice în funcţie de intensitatea icterului*

Forme clinice	**Bilirubinemia (mg/dl)**	
	Adult	**Copil**
Uşoare	< 5	< 3
Medii	5 - 15	3 - 8
Severe	> 15	> 8

Modalităţile evolutive mai rar întâlnite sunt:

- *Hepatita fulminantă* - este întîlnită în proporţie de 1/100000 din cazurile de infecţie cu VHA. Au risc crescut de a dezvolta această entitate clinică devastatoare persoanele cu vârsta de peste 50 de ani.

- *Hepatita colestatică* se caracterizează prin persistenţa icterului asociat cu prurit, anorexie şi scădere în greutate. Recuperarea poate dura săptămâni sau luni.

- *Recăderea* hepatitei A se caracterizează printr-o creştere secundară a enzimelor hepatice, prin persistenţa IgM anti VHA, şi, posibil, printr-o viremie recurentă şi eliminarea virusului prin materiile fecale. Recăderile se produc, de

regulă, la 1-3 luni de la recuperarea aparentă după o hepatită acută A. Patogeneza recăderilor hepatitei A este necunoscută, dar, ar putea fi implicată o scăpare a virusului de sub supravegherea mecanismelor imune.

Complicaţii. Complicaţii hematologice: anemie şi trombocitopenie moderată.

Rar întâlnite: anemia hemolitică, anemia aplastică, pancreatita acută, tulburările funcţionale (diskinezia biliară, vertj în ortostatism) şi suprainfecţiile bacteriene (în formele colestatice).

Diagnostic. Diagnosticul clinic este sugerat de:

- Vârsta pacientului (copiii, adolescenţii şi adulţii tineri);
- Noţiunea de contact sau provenienţa din focar;
- Debutul digestive;
- Aspectul benign al bolii.

Diagnostic de laborator

I. Teste funcţionale hepatice

I.1. Teste de citoliză: Alaninaminotransferaza (ALT), enzimă cu o mare specificitate pentru afectarea hepatică, prezintă creşteri de 20-50 ori valoarea normală. Încep să crească în faza prodromală, precedînd debutul icterului.

Scăderea treptată se asociază cu ameliorarea clinică, în timp ce scăderea bruscă caracterizează deteriorarea stării clinice.

Creşteri ale ALT pot fi întîlnite în următoarele situaţii:

- Alte infecţii care implică ficatul (mononucleoza infecţioasă, tuberculoza etc);
- Toxice şi medicamente (creşteri moderate ale ALT);
- Boli cronice ale parenchimului;
- Tumori;
- Reducerea perfuziei hepatice (insuficienţa cardiacă congestivă, pierderi lichidiene prin diaree şi vărsături).

I.2. Teste de insuficienţă hepatocelulară

Timpul de protrombină (10-12 s*)* - poate fi prelungit datorită absorbţiei reduse a vitaminei liposolubile K - rezultat al colestazei sau al reducerii sintezei de protrombină şi a altor factori ce contribuie la timpul de protrombină. Indicele Quik scade puţin în forma obişnuită (50-80%), valoarea sub 30% fiind întâlnită în forma fulminantă.

Albumina serică este normală sau puţin scăzută în infecţia cu VHA. Durata de semiviaţă a albuminei în circulaţie este de aproximativ 3 săptămâni, deci, concentraţia sa este insensibilă la modificările pe termen scurt ale ratei de sinteză.

Proalbumina serică - (valori normale 0,25-0,30 g/l), scade progresiv din prima zi de icter, apoi revine treptat la valori normale în 4 săptămâni.

I.3. Teste de retenţie biliară (colestază)

Bilirubina neconjugată şi conjugata cresc datorită afectării captării de către hepatocite, afectării conjugării şi excreţiei biliare a bilirubinei conjugate.

Bilirubina apare în *urină* în faza prodromală şi scade progresiv în convalescenţă.

Urobilinogenul urinar - normal numai urme, este crescut când producerea bilirubinei este crescută. Capacitatea de a reexcreta urobilinogenul este mai mică decât cea de excreţie a bilirubinei; o creştere a urobilinogenului urinar, este, deci, un indicator mai sensibil al scăderii incipiente a funcţiei hepatice decât bilirubina serică.

Fosfataza alcalină - 40-120 U/l la adult, 40-400U/l la copii. Creşterea FA serice este un indicator sensibil de colestază atât intra cât şi extrahepatică, de orice cauză.

Gamaglutamitranspeptidaza (3-59 U/l). Creşteri ale acestei enzime sunt întâlnite în diferite boli hepatice, obstrucţii ale tractului biliar, în situaţia unui abuz de medicamente sau de alcool.

I.4. Teste de inflamaţie (disproteinemie)

Ionograma – imunoglobulinele de tip M evoluează paralel cu necroza hepatică.

II. Examene de laborator specifice. Anticorpii IgM anti VHA certifică diagnosticul de hepatită acută. Vârful titrului IgM anti VHA este atins în faza acută a bolii sau în faza precoce a convalescenţei după care scade. Aceşti anticorpi pot persista > 6 luni la > 25% din pacienţi.

Anticorpii VHA-IgG antiVPO, VP1 şI VP3 sunt responsabili de imunitatea pe termen lung.

În caz de excreţie prelungită fecală de VHA-RNA se poate utiliza ca metodă de detecţie RT-PCR.

Diagnosticul direct prin izolarea virusului şi a materialului genetic viral rămîne de domeniul cercetării.

Diagnostic diferenţial. În *perioada prodromală* VHA trebuie diferenţiată de: gastrita acută, toxiinfecţiile alimentare, colecistita, pancreatita, apendicita acută, viroze respiratorii, afecţiuni eruptive, RAA, nevroza astenică, meningite virale.

În *perioada de stare* se impune diferenţierea VHA de falsele ictere produse de atebrină, acid picric, carotinemie, de paloarea (galben-pai) din cancer, de paloarea (galben ca ceara) din anemia pernicioasă, precum şi de icterele de altă etiologie:

Ictere hepatice

1. Hepatite virale secundare

1.a. Virusul Epstein-Barr. Mononucleoza infecţioasă se caracterizează prin angină, febră prelungită, adenopatii, sindrom mononucleozic, creşteri moderate ale ALAT, dar sunt prezenţi IgM anti VEB, iar testul Paul Bunnel este pozitiv.

1.b. Citomegalovirusul (CMV). La nou născut infecţia se manifestă prin icter, purpură trombocitopenică, anemie hemolitică, leziuni cerebrale. La adulţi, majoritatea infecţiilor evoluează asimptomatic, dar cu prezenţa sindromului mononucleozic. Diagnosticul se bazează pe detectarea IgM anti CMV în cazul infecţiei primare şi a IgG anti CMV în situaţia reactivării.

1.c. HIV - sindromul mononucleozic şi cel citolitic sunt prezente precoce, testele serologice fiind pozitive după 1-10 săptămâni de la boala acută.

1.d. Virusurile herpes simplex 1 şi 2 – hepatita acută survine atât în cursul infecţiei primare cât şi în situaţia reactivării – mai ales la persoanele imunodeprimate. Icterul nu este o manifestare comună a hepatitei herpetice. Diagnosticul serologic şi puncţia biopsie hepatică tranşează diagnosticul.

1.e. Virusurile Coxsackie şi ECHO- pot produce o hepatită care se însoţeşte de alte manifestări clinice cum ar fi exantemul, paraliziile etc. Diagnosticul de laborator se bazează pe detectarea anticorpilor de tip IgM.

1.f. Virusul varicelo-zosterian - atingerea hepatică în varicelă este mai frecvent asimptomatică, sau poate fi întâlnită în cadrul afectării multisistemice.

1.g. Virusul rubeolic. În cazul rubeolei congenitale pot fi întâlnite: hepato-splenomegalia, hepatita neonatală cu celule gigante, atrezia biliară. Icterul şi citoliza pot persista până la 2 luni.

1.h. Virusul rujeolic. Afectarea hepatică este frecventă dar asimptomatică.

1.i. Virusurile febrei galbene, Marburg şi Ebola determină afecţiuni severe în cadrul cărora hepatita se însoţeşte de insuficienţă renală, erupţii, tendinţă la sângerări, miocardită, fenomene digestive şi nervoase.

1.j. Adenovirusurile- rar determină afectare hepatică.

2. Hepatite bacteriene

Tabel 5. 3. *Etiologia bacteriană a hepatitelor*

▪ leptospiroza; ▪ febra tifoidă, salmoneloze sistemice; ▪ sepsis cu BGN, coci Gram pozitiv, anaerobi; ▪ *Listeria monocytogenes*; ▪ pneumonii bacteriene;	▪ granulia TBC; ▪ infecţii sistemice cu mycobacterii atipice; ▪ bruceloza; ▪ sifilisul secundar sau cel congenital.

3. Hepatite produse de paraziţi. Lambliaza, malaria, amoebiaza (abcesul hepatic amoebian sau hepatita difuză), toxoplasmoza, hidatidoza, schistosomiaza, strongiloidoza şi fascioloza hepatică sunt boli parazitare care pot evolua cu afectare hepatică.

4. Hepatite medicamentoase. Afectarea hepatică poate fi produsă prin două mecanisme:

- ♦ După o supradoză a unui hepatotoxic "dependent de doză" (paracetamol, salicilaţi, tetraciclină, azathioprină, metotrexat) - când capacitatea de detoxifiere este depăşită;
- ♦ Cu doze terapeutice ale unor medicamente: izoniazidă, clorpromazină, halotan, metil-dopa.

Medicamentele cu potenţial hepatotoxic sunt:

- ➢ *Antimicrobiene*: eritromicina, izoniazida, rifampicina, pirazinamida, tetraciclina, sulfonamide, nitrofurantoin.
  - Anticonvulsivante şi antispastice: carbamazepină, fenobarbital, fenitoin, acid valproic;
  - Antimetaboliţi: azathioprina, metotrexat etc;

- Analgezice şi antireumatice: săruri de aur, indometacin, paracetamol, fenilbutazonă etc;
- Tranchilizante şi antidepresive: benzodiazepine, antidepresive triciclice, fenotiazine;
- Anestezice: halotan;
- Antitiroidiene: propiltiouracil;
- Droguri cardiovasculare: amiodaronă, hidralazină, verapamil, nifedipină;
- Hipoglicemiante: glibenclamid, tolbutamid.

Determină colestază următoarele droguri: acidul fusidic, rifampicina, eritromicina, ketoconazolul, contraceptivele orale, sărurile de aur, fenilbutazona, hipoglicemintele, nifedipina, verapamilul, benzodiazepinele, antidepresivele triciclice.

- ***Ciroza*** - alcoolică, postnecrotică, biliară, din hemocromatoză, boala Wilson, deficienţa de alfa 1 – antitripsină
- ***Hepatopatii infiltrative***: amiloidoze, limfoame, lipoidoze, granulomatoze (sarcoidoza, tuberculoza), glicogenoze.
- ***Mase tumorale***: hepatom, tumori metastatice, abcese (piogenic, amoebian), chisturi.

Ictere obstructive:

1. Obstrucţie biliară extrahepatică: calculi (litiaza biliară, coledociană, sindromul Mirizzi - de migrare intrahepatică a calculilor din coledoc), tumori (ale veziculei biliare, ale căilor biliare şi cancerul de cap de pancreas), ascarizi, stricturi (postinflamatorii, postoperatorii), torsiuni ale veziculei biliare;
2. Colangită septică, colangită sclerozantă primară, toxică, medicamentoasă;
3. Anomalii ale căilor biliare la nou-născuţi: atrezie, dilataţie chistică.

Ictere prehepatice

1. *Hemolitice*: sferocitoză ereditară, enzimopatii eritrocitare (deficit de glucoză 6-fosfat-dehidrogenază), hemoglobinopatii (siclemia), sepsis (cu bacili gram-negativ, streptococ, stafilococ), tuberculoză, sifilis, malarie, infarcte pulmonare, în caz de izoimunizare. Icterul hemolitic se caracterizează prin anemie, reticulocitoză şi creşterea urobilinogenului fecal.
2. *Disenzimatice ereditare*:
   - Sindromul Gilbert se caracterizează prin producţie inadecvată de bilirubină conjugată datorită deficitului de transport. Intensitatea icterului creşte după eforturi intense, posturi prelungite, intervenţii chirurgicale, infecţii, ingestie de alcool.
   - Sindromul Crigler-Najjar. Tipul I, forma severă, se datorează absenţei bilirubin-glucuronil transferazei, iar tipul II - compatibil cu viaţa - se datorează deficitului parţial de bilirubin-glucuronil transferază. Atât sindromul Crigler-Najjar cât şi Gilbert evoluează cu hiperbilirubinemie neconjugată.
   - Sindromul Dubin-Johnson este o afecţiune rară, autosomală, benignă, avînd drept cauză inabilitatea de a excreta bilirubina în bilă.

- Sindromul Rotor este similar sindromului Dubin-Johnson şi constă în fluctuaţii cronice ale bilirubinei conjugate în relaţie cu alterarea capacităţii de stocare a ficatului.

3. Colestaza recurentă benignă familială este o afecţiune benignă caracterizată prin atacuri recurente de prurit şi icter.
4. Eritropoieză ineficientă: talasemie, anemie pernicioasă, porfirie congenitală eritropoetică.

Icterul de sarcină

1. Colestaza recurentă din sarcină - cu icter moderat şi prurit intens.
2. Colestaza intrahepatică din sarcină. Colestaza apare în cursul sarcinii şi se remite spontan după naştere (în maximum 2 săptămâni).
3. Degenerescenţa grasă acută a ficatului în sarcină se dezvoltă între săptămânile 35-40 ale sarcinii, fiind asociată frecvent toxemiei, dar poate apare şi la 30 săptămâni după naştere. Examenul anatomo-patologic decelează modificări accentuate de încărcare grasă microveziculară. Ficatul mamei revine la normal după naştere.
4. Pre-eclampsia – diagnosticul se stabileşte prin decelarea unor valori moderate ale bilirubinei serice şi ALAT. Afectarea hepatică severă este rară şi ia forma infarctelor hepatice, hematoamelor şi rupturilor hepatice.
5. Sindromul HELLP este o variantă a eclampsiei ce constă în hemoliză, citoliză, trombocitopenie.

Tratament

Regim igieno-dietetic

Scopul tratamentului este menţinerea confortului digestiv şi a echilibrului nutriţional.

Se recomandă izolarea în spital a pacienţilor până la dispariţia icterului şi scăderea transaminazelor sub 100 UI/l (aproximativ 2-3 săptămâni).

Pe toată perioada de hepatocitoliză şi sindrom icteric se recomandă repaus la pat (poziţia şezîndă scade fluxul sanguin hepatic cu 40-50%) şi evitarea efortului intelectual şi a traumelor emoţionale.

În convalescenţă reluarea activităţii se va face gradat.

Dieta este largă, echilibrată în principii alimentare şi trebuie să asigure 2000-3000 calorii /zi.

În faza digestivă acută se recomandă fructe (cu excepţia: căpşuni, nuci verzi, alune etc) sub formă proaspătă, compoturi sau sucuri, legume (cu excepţia: conopidă, castraveţi, varză, vinete), paste făinoase, iaurt, lapte. După 2-3 zile se adaugă brânza de vaci şi uleiul crud.

Când icterul începe să regreseze se poate introduce în alimentaţie carnea de pasăre, vită, peşte (grătar sau fiartă).

După dispariţia icterului se pot introduce ouăle şi smântâna.

Timp de 6 luni de la debutul hepatitei se contraindică consumul de grăsimi

prăjite, conservele, sosurile şi alcoolul.

Tratament simptomatic. Combaterea vărsăturilor, administrarea de soluţii perfuzabile de glucoză 10% la cei cu intoleranţă alimentară, vitamine.

Pacientul va fi urmărit clinic şi biologic după externarea din spital, la o lună, la 3 luni şi la 6 luni.

Profilaxia. Măsurile igieno dietetice rămân pe primul plan, dar, profilaxia se poate realiza cu vaccin anti virus hepatitic A (sub formă de monovaccin sau de vaccin combinat cu cel anti virus hepatitic B- Twinrix).

V.2. INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC B

Virusul hepatitei B afectează în prezent 300 milioane de persoane în întreaga lume; 2 miliarde având markeri serologici ce indică trecerea prin boală. Anual, hepatita acută şi cea cronică cu virus B sunt răspunzatoare de un milion de decese, ceea ce face ca VHB să fie considerată una dintre cauzele majore de morbiditate şi mortalitate, reprezentînd o importantă problemă de sănătate publică.

Termenul de hepatită B a fost introdus de MacCallum în 1947 şi adoptat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii în 1973. O nouă eră în istoria hepatitelor virale a început o dată cu descoperirea antigenului Australia, denumit ulterior antigenul de suprafaţă al hepatitei B (AgHBs), de către Blumberg, în 1965.

Perioada care a urmat s-a caracterizat printr-o explozie de informaţii vizînd virusul hepatitei B (VHB): dezvoltarea testelor serologice şi moleculare, înţelegerea mecanismelor fiziopatologice şi a istoriei naturale a infecţiei VHB, introducerea unor terapii antivirale, şi, cel mai important moment, introducerea vaccinurilor recombinante pentru profilaxia VHB.

Epidemiologie. În funcţie de prevalenţa (antiHBc) şi incidenţa (AgHBs) infecţiei cu VHB, se poate face o clasificare a ariilor de endemicitate (tabel 5.4) în arii cu endemicitate crescută, medie şi joasă.

Tabel 5.4. *Clasificarea ariilor de endemicitate pentru VHB*

Endemicitate	Prevalenţă (anti HBc)	Incidenţă (AgHBs)	Zone geografice
Crescută	> 50%	>10%	-Asia S-E, Africa sub-Sahariană, Bazinul Amazonian
Medie	20 - 55%	2-7%	-Europa E,S, Asia centrală, America S
Joasă	< 20%	<1%	-Europa N, America N, Australia

Modalităţi de transmitere

- *Transmiterea parenterală*. Sursa de infecţie este reprezentată de: sânge şi produsele de sânge, ace contaminate, echipament dentar sau alte echipamente medicale. Infecţia poate fi transmisă în cursul efectuării de tatuaje, manopere dentare, prin

penetrarea pielii sau mucoaselor cu un obiect infectatat. Datorită unui titru infecţios foarte mare, de $>10^8$ /ml de ser, VHB poate fi transmis chiar şi prin intermediul unor cantităţi foarte mici de ser sau a altor fluide biologice (salivă, spermă, secreţii vaginale) care pot conţine un titru VHB de$>10^6$ /ml. Rata de transmitere prin ace infectate este de 7-30%.

- *Transmiterea orizontală* se realizează prin intermediul unor mici cantităţi de sânge la nivelul soluţiilor minime de continuitate (leziuni de impetigo, scabie eczeme etc).
- *Transmiterea perinatală*.

Riscul transmiterii variază în funcţie de markerii serologici de infectivitate şi de momentul debutului bolii în cursul sarcinii:

1. mamele cu AgHBs-prezent, cu un test de hibridizare a ADN VHB negativ nu transmit VHB la nou născut;
2. mamele cu AgHBs şi AgHBe prezent transmit virusul nou născuţilor în proporţie de 80-90%; 90% din aceşti copii devin purtători cronici, iar 25% dintre purtătorii cronici decedează;
3. dacă AgHBs este prezent iar AgHBe absent rata transmiterii infecţiei la nou născut este de <25%;
4. prezenţa doar a antiHBe este urmată de infecţia nou născutului în aproximativ 12% din cazuri.

- *Transmiterea sexuală* - riscul transmiterii creşte în situaţia unui număr mare de parteneri sau a prezenţei unor afecţiuni cu transmitere sexuală. S-a estimat că 16-40% din partenerii sexuali ai persoanelor infectate cu VHB se pot infecta la rândul lor.

Caracteristici virusologice. VHB aparţine unei familii de virusuri înrudite, denumite hepadnaviridae, virusuri întâlnite atât la păsări cât şi la mamifere. Toate hepadnvirusurile sunt hepatotrope determinind o infecţie persistentă şi, frecvent, şi carcinom hepatocelular.

Virionul, sau ***particula Dane***, este o structură sferică, de 42 nm. Aceasta prezintă:

- un înveliş viral (AgHBs), de natură glicoproteică; materialul de înveliş, sub formă cilindrică sau sferică se găseşte în exces în circulaţie. Acesta conţine trei proteine distincte: S, preS1 si preS2, ultimele două reprezentînd cele mai imunogenice structuri ale AgHBs;
- o nucleocapsidă care conţine antigenul central (core) (AgHBc), din care se desprinde antigenul HBe (AgHBe);
- un genom viral care este un lanţ circular de ADN, dublu catenar, constituit din 3200 nucleotide perechi dispuse în patru gene:
  - S, pentru structurile de înveliş;
  - C, pentru proteinele core;
  - X, codifică două proteine care au rol de transactivatori transcripţionali, ce accentueaza replicarea virală. Aceste proteine sunt implicate şi în dezvoltarea carcinomului hepatocelular.

- P, codifică ADN polimeraza.

ADN polimeraza conţine o secvenţă de amino-acizi foarte conservată (YMDD: tirozină, metionină, aspartat); o mutaţie în acestă secvenţă inactivează polimeraza virală.

Datorită producţiei mari de VHB pot apare erori în procesul de replicare. Deoarece replicarea VHB se realizează printr-un intermediar ARN (ARN pregenomic) iau naştere un număr mare de variante genetice care conferă virusului un potenţial imens de adaptare.

Se cunosc 8 genotipuri de VHB: A, B, C, D, E, F, G şi H.

Populaţiile virale heterogene genetic, apărute ca urmare a defectelor de copiere a VHB polimerazei, sunt denumite cvasispecii.

Variabilitatea mare a cvasispeciilor permite evoluţia flexibilă a infecţiei cu VHB:

- virusul poate eluda mecanismele imune ale gazdei,
- poate deveni rezistent la tratamentul antiviral,
- poate scăpa imunoprofilaxiei.

Se cunosc următoarele variante şi mutante ale VHB (avînd importanţă în terapia hepatitei cronice VHB):

A. Tipul sălbatic: hepatita cu AgHBe pozitiv;
B. Mutante S (AgHBs negativ);
C. Mutant precore – cu abolirea producţiei AgHBe (forme cu AgHBe negativ);
D. Mutaţia core promotor bazal cu scăderea sintezei de AgHBe (forme cu AgHBe negativ);
E. Mutante selectate sub presiunea terapiei antivirale (ale genelor P):
   - mutante rezistente la lamivudină (YMDD),
   - mutante rezistente la adefovir.

Determinanţii antigenici specifici*: a* (comun tuturor AgHBs), *d, y w,* şi *r* au importanţă pentru stabilirea celor 4 serotipuri: adw, ayw, adr, ayr.

Patogenie. Există două mecanisme implicate în patogenia infecţiei cu VHB:

I. Mecanismul imun

I.A. Hepatocitoliza mediată de LT citotoxice. Eliminarea celulelor infectate cu VHB în cursul hepatitei acute are la bază răspunsul imun mediat celular care implică în special celulele T CD8 + direcţionate împotriva proteinelor HBc, HBe şi HBs.

Celulele CD8 citotoxice stimulează celulele inflamatorii nespecifice, consecinţa directă fiind formarea de focare necroinflamatorii cu inducerea necrozei hepatocitare.

Eliminarea VHB este condiţionată de un răspuns imun suficient de energic; în hepatita cronică, numărul redus de celule CD8+ poate explica persistenţa VHB şi a unei inflamaţii moderate şi continue.

I.B. Mecanismul non-citolitic. Un rol important în clearence-ul viral îl reprezintă şi mecanismul non-citolitic asociat producţiei de citokine. Celulele CD8 activate secretă interferon-gama şi interleukină 2, care, la rândul lor, stimulează sinteza de factor de necroză tumorală alfa (TNF-alfa). TNF-alfa diminueaza stabilitatea

ARNm al VHB fără să inducă în mod obligatoriu şi citoliză sau apoptoză hepatocitară.

Identificarea proteinelor virale de către celulele CD4+ determină stimularea proliferării limfocitelor T şi sinteza de citokine cu un răspuns consecutiv al celulelor B.

Eficienţa răspunsului imun depinde de confruntarea dintre peptidele VHB prezentate de moleculele complexului major de histocompatibilitate şi receptorii celulelor T ale gazdei. În situaţia unei recunoaşteri şi activări suficiente toate celulele infectate sunt distruse, replicarea virală este stopată, iar reinfecţia hepatocitelor este împiedicată prin apariţia anticorpilor HBs.

II. Mecanismul citopatic direct

În general VHB nu este un virus citopatic, neexistînd o corelaţie directă între încărcătura virală şi severitatea leziunilor hepatice (Exemplu: infecţia perinatală). Totuşi, mecanismul citopatic direct a fost pus în evidenţă la persoane cu o încărcătură virală foarte mare cum ar fi cei hepatită B recurentă post-transplant hepatic.

Hepatocarcinogeneza. Asocierea dintre infecţia cu VHB şi carcinomul hepatocelular (CHC) a fost făcută încă de la începutul anilor 1980, când s-a descoperit ADN-ul VHB integrat în genomul hepatocitelor celor cu CHC şi AgHBs prezent.

Mecanismele ipotetice ale oncogenezei sunt:

- activarea proto-oncogenelor celulare;
- supresia genelor de reglare a creşterii de către ADN-ul VHB integrat;
- transactivarea altor oncogene celulare (transactivatori celulari: proteina HBx şi proteina preS/S).

Mutante virale. Selecţia mutantelor VHB ar putea fi explicată prin existenţa unor avantaje faţă de virusul sălbatic:

- eludarea mecanismelor imune ale gazdei;
- obţinerea unei replicări mai intense.

Mutaţiile au fost detectate în toate regiunile genomului VHB la pacienţii infectaţi, cele mai frecvente fiind cele la nivelul genelor precore, S şi P.

Mutante precore. Mutaţia predominantă este o schimbare G-A la nivelul nucleotidei A 1896 care determină o terminare prematură a proteinei precore prevenind astfel producerea AgHBe.

Mutanta A1896 a fost iniţial pusă în evidenţă la pacienţi cu hepatită fulminantă şi la cei cu hepatită cronică activă. Mai tîrziu, această mutantă a fost pusă în evidenţă şi la purtători asimptomatici.

În numeroase studii s-a stabilit că hepatita cronică AgHBe negativă este mai frecventă decât cea cu AgHBe prezent, stabilindu-se astfel prevalenţa mai mare a mutantei faţă de virusul sălbatic.

Până în prezent semnificaţia patogenică a mutantei A1896 rămâne controversată.

Mutante S. Mutaţiile la nivelul genei S a VHB au fost raportate la:

- nou născuţii din mame purtătoare de AgHBs, aceştia dezvoltând infecţia cu virusul hepatitei B în ciuda vaccinării;
- persoanele cu transplant hepatic care au prezentat o reinfecţie VHB deşi

au fost profilactizaţi cu imunoglobuline anti hepatită B (HBIG).

VHB se replică în prezenţa unui titru protector al anticorpilor antiHBs, mutanta virală neputînd fi neutralizată de aceştia.

Stadii evolutive ale infecţiei cu VHB. Infecţia cu VHB poate fi considerată ca evoluînd în patru stadii (tabelul 5.5) primele două reprezentând faza replicativă, iar următoarele două-faza integrativă:

Stadiul 1. Este caracterizat prin fenomenul de toleranţă imună.

- Corespunde perioadei de incubaţie, sau se poate prelungi indefinit la cei cu replicare virală activă dar cu forme infraclinice.
- În ser sunt prezenţi AgHBs/HBe şi ADN VHB în cantităţi mari.

Stadiul 2. Are o durată de 3-4 săptămâni în hepatita acută şi de >10 ani la cei cu hepatită cronică.

- Apariţia răspunsului imunologic (citokine, liză celulară şi proces inflamator) determină scăderea numărului de celule infectate şi, în consecinţă, diminuarea încărcăturii virale (ADN VHB).
- În ser se constată prezenţa AgHBs/HBe, ADN-ul VHB şi a anticorpilor HBc.

Stadiul 3. Corespunde încetării replicării virale şi normalizării ALAT.

- În ser se decelează prezenţa anticorpilor HBe concomitent cu cea a AgHBs (prezenţa AgHBs ar putea fi explicată prin integrarea genei S în genomul hepatocitelor).

Stadiul 4. Acest stadiu defineşte starea de imunitate naturală caracterizată prin apariţia anticorpilor HBs şi HBc, reinfecţia sau reactivarea VHB fiind puţin probabilă din acest moment.

Tabel 5.5. *Stadiile evolutive ale hepatitei cu virus B*

Marker serologic	**Faza replicativă**		**Faza integrativă**	
	Stadiul 1	**Stadiul 2**	**Stadiul 3**	**Stadiul 4**
AgHBs	+	+	+	-
Ac antiHBs	-	-	-	+
Ac antiHBc	+	+	+	+
ADN VHB	++	+	-	-
AgHBe	+	+	-	-
Ac antiHBe	-	-	+	+
ALAT	normal	crescut	normal	normal

* după Lee.

Manifestări clinice ale VHB. Evoluţia hepatitei B pote îmbrăca forme din cele mai diverse.

Perioada de incubaţie: 45-180 zile (variabilă în funcţie de modalităţile de contaminare, mărimea inoculumului, patogenicitatea virusului, etc).

Hepatita cu virus B poate avea o evoluţie simptomatică sau asimptomatică.

I. Hepatita acuta simptomatică. Această formă se clasifică la rândul ei în: anictерică şi icterică. Icterul este prezent doar la aproximativ 25% din adulţii cu

infecţie VHB simptomatică.

Perioada prodromală - are o durată de aproximativ o săptămână. 10% din pacienţi au un prodrom cu durata de >4săptămâni.

Debutul este de regulă insidios cu:

- simptome gastrointestinale – anorexie, greţuri vărsături, dureri abdominale ,
- simptome pseudogripale – febră moderată mialgii,
- astenie,
- *sindrom boala-serului - like*:
  - poliartrită (simetrică, migratorie, implică numeroase articulaţii simultan)
  - periarterită nodoasă,
  - urticarie,
  - glomerulonefrită (hematurie, proteinurie)
  - acrodermatita papuloasă (sindromul Gianotti-Crosti) - erupţie maculo-papuloasă, eritematoasă, nepruriginoaă pe faţă şi extremităţi.

Aceste simptome pot precede instalarea icterului cu câteva zile până la 4 săptămâni, sau pot fi unica manifestare a VHB.

Perioada icterică. Icterul este precedat cu câteva zile de apariţia urinilor hipercrome şi a scaunelor decolorate. Icterul persistă 2-3 săptămâni.

De regulă, simptomele perioadei prodromale retrocedează rapid odată cu instalarea icterului.

În general, durata perioadei icterice este mai mare în hepatita B decât în cea cu virus A.

II. Hepatita asimptomatică. Formele asimptomatice se întâlnesc la 60-70% din persoanele cu hepatită B, această evoluţie fiind tipică nou-născuţilor şi copiilor mici.

Hepatita asimptomatică poate fi subclinică sau inaparentă.

A. Infecţia ***subclinică*** se caracterizează prin absenţa simptomelor şi a icterului, dar prin prezenţa unor anomalii biochimice şi serologice.

B. Infecţia ***inaparentă*** - se defineşte prin absenţa simptomelor sau a anomaliilor biochimice putînd fi identificată pe baza investigaţiilor serologice.

Persoanele cu astfel de infecţie sunt detectate cu ocazia donării de sânge, în situaţia unor locuri de muncă cu risc sau preoperator.

Hepatita colestatică: persistenţa icterului - până la 3 luni - în condiţiile normalizării ALAT.

Hepatita prelungită: durată > 6 săptămâni.

Factori predispozanţi: colestaza, spasmul sfincterului Oddi, suprainfecţia bacteriană, giardiaza.

Diagnosticul de laborator. Datele biochimice nu permit diferenţierea între diferite virusuri hepatitice.

Valoarea ALT reprezintă un indicator al afectării hepatocitelor.

Acestea cresc la sfârşitul fazei prodromale, atingând nivele maxime imediat înaintea instalării icterului.

AgHBs este primul marker identificabil (ELISA, RIA);

- Persistă 2-3 luni;
- Mutaţiile la nivelul genei S împiedică producerea normală de AgHBs în ciuda nivelelor detectabile de ADN viral.

AgHBc este nucleocapsida din jurul ADN-ului viral;

- este absent în ser;
- când peptidele derivate din AgHBc sunt exprimate pe suprafaţa hepatocitului, este iniţiat un răspuns imun celular crucial pentru distrugerea celulelor infectate.

AgHBe este un peptid circulant, codificat de gena core şi apoi modificat şi exportat din hepatocite;

- reprezintă un marker al replicării virale acute;
- prezenţa sa în circulaţie a fost asociată cu un răspuns imun scăzut (fenomen de toleranţă imună);
- este prezent doar la persoanele cu ADN VHB în ser;
- poate fi detectat la câteva zile sau săptămâni de la apariţia AgHBs;
- dispare înaintea AgHBs; în cazurile cu evoluţie favorabilă negativîndu-se în 4-6 săptămâni;
- există mutante virale AgHBe negative.

ADN polimeraza este prezentă în ser concomitent cu AgHBs.

ADN VHB reprezintă cel mai bun indicator al replicării virale (detectat prin metode de hibridizare, PCR).

- este utilizat pentru aprecierea răspunsului la terapie.

Ac anti-HBc sunt detectaţi la toţi pacienţii care au fost expuşi la VHB (la cei cu VHB persistentă şi la persoanele vindecate).

IgM anti-HBc reprezintă cel mai sensibil test pentru infecţia acută; persistă 4-8 luni de la infecţia acută.

Ac anti-HBs conferă protecţie imunitară,

- sunt detectabili după declinul AgHBs;
- pot fi decelaţi la persoanele vindecate/imunizate prin vaccin;
- scad în perioada de convalescenţă tardivă;
- sunt detectabili zeci de ani.

Tabel 5.6. *Semnificaţia markerilor serologici în VHB*

Markeri serologici	Semnificaţie clinică
1. AgHBs+, IgMantiHBc+, antiHBs-	1. Hepatită acută/Reactivarea unei epatite cronice B
2. AgHBs+, antiHBc+, antiHBs-	2. Purtător cronic de VHB
3. AgHBs-, antiHBc+, antiHBs-	3. Hepatită acută(fereastră serologică)
4. AgHBs-, antiHBc+, antiHBs+	4. Imunizare naturală cu VHB
5. AgHBs-, antiHBc-, antiHBs+	5. Imunizare prin vaccinare
6. AgHBe+, antiHBe-, ADN+	6. Replicare activă / infecţiozitate mare
7. AgHBe-, antiHBe+, ADN-	7. Absenţa replicării virale/infecţiozitate scăzută
8. AgHBe-, antiHBe+, ADN+	8. Infecţie cu o mutantă precore

Persistenţa AgHBs > 6 luni după debutul hepatitei poate avea următoarele semnificaţii:

- evoluţie spre cronicizare a hepatitei acute;
- preexistenţa unei infecţii cronice cu VHB pe care s-a supraadăugat o hepatită acută;
- afecţiunea reprezintă o exacerbare a unei hepatite cronice.

Terapia hepatitei acute cu VHB

Criterii de includere în tratament:

- biochimic: valori ale ALT de 5 ori valoarea normală;
- virusologic: AgHBs pozitiv; IgM antiHBc pozitiv; AgHBe pozitiv sau negativ; IgG antiVHD negativ; ADN-VHB pozitiv.

Schema de tratament. Entecavir 0,5 mg/zi timp de 6 luni, cu repetarea ADN-VHB la 12 săptămâni precum şi urmărirea seroconversiei Ag/Ac Hbe şi respectiv Ag/Ac HBs. Dacă AcHBs nu apar până la 6 luni de zile de terapie, atunci pacientul se va evalua ca pentru o hepatită cronică.

Evoluţia posibilă a infecţiei cu VHB:

1. **Vindecarea completă –** poate fi afirmată atunci când ALT ajung la valori normale/cvasinormale, iar AgHBs dispare din ser.
2. **Insuficienţa hepatică acută.**
3. **Viremie persistentă asimptomatică.**
4. **Purtător cronic sănătos de AgHBs**, cu genom VHB latent care prin reactivare ar putea conduce la viremie persistentă asimptomatică sau la hepatită cronică.
5. **Hepatita cronică, ciroză, carcinom hepatocelular.**

V.2.1. Insuficienţa hepatică acută (IHA)

Hepatita fulminantă (sau IHA) este un sindrom clinic caracterizat printr-o disfuncţie hepatocitară masivă şi brutală, în absenţa unei afectări hepatice cronice preexistente, care are drept consecinţă encefalopatia hepatică.

Insuficienţa hepatică acută poate fi clasificată astfel:

a. *Hepatita fulminantă* - survine în primele 2-3 săptămâni de la apariţia icterului
b. *Hepatita subfulminantă* - survine la > 4 săptămâni (4-12 săptămâni) de la debutul debutul icterului.

O clasificare mai recentă, este cea elaborată de O'Grady (1993):

♦ *IH hiperacută* survine în primele 7 zile de la debutul icterului; se caracterizează printr-o incidenţă a edemului cerebral de aproximativ 70% şi are un prognostic relativ bun (supravieţuire în 36% din cazuri);

♦ *IH acută* se instalează la 8-28 zile de la apariţia icterului. Incidenţa edemului cerebral este similară (56%), dar rata de supravieţuire este foarte scăzută (7%).

♦ *IH subacută* (29-72 zile). Edemul cerebral este rar întîlnit (14%), rata de supravieţuire fiind, de asemenea, scăzută (14%).

Fiziopatologie. Hepatita fulminantă are o evoluţie progresivă către disfuncţie organică multiplă cu impact dramatic asupra creierului. Instalarea hipertensiunii

intracraniene reprezintă principala cauză de deces în insuficienţa hepatică acută.

În cursul ultimilor 20 de ani au fost emise două teorii, care, în mod independent, au permis explicarea patologiei edemului cerebral şi a hipertensiunii intracraniene (HIC) în cursul hepatitei fulminante acute.

I. *Ipoteza glutaminei* se bazează pe faptul că amoniacul este detoxifiat la nivel cerebral în glutamină, substanţă cu efect osmotic asupra astrocitelor. Balonizarea astrocitelor constituie principala explicaţie neuropatologică a hepatitei fulminante.

Funcţiile astrocitelor:

- asigură un echilibru adecvat între energia neuronală consumată şi captarea glucozei din capilare;
- menţin constantă compoziţia lichidului extracelular;
- intervin în recaptarea neurotransmiţătorilor (glutamatul) şi a ionilor (K);
- determină detoxifierea amoniacului. Amoniacul este eliminat pe calea amidării glutamatului cu formarea de glutamină (proces catalizat de glutamin sintetază localizată exclusiv în celulele gliale). Efluxul de glutamină din astrocite în spaţiul extracelular şi LCR survine prin difuziune pasivă, fiind afectat de modificările de pH intracelular. Asfel, în cursul hiper-amoniemiei acute, glutamina se acumulează în astrocite determinînd balonizarea acestora şi, consecutiv, edem cerebral, hipertensiune intracraniană şi herniere.

II. *Ipoteza vasodilataţiei progresive.* Această ipoteză se bazează pe studiile experimentale în care s-a observat absenţa abilităţii arteriolelor cerebrale de a răspunde prin vasoconstricţie la scăderea $PaCO_2$. Mecanismele responsabile de variaţiile importante ale fluxului sanguin cerebral (FSC) se datorează probabil pierderii capacităţii de autoreglare vasculară cerebrală.

Modificările FSC sunt consecinţa a două mecanisme: periferice şi centrale.

a. Vasodilataţie cerebrală indusă de modificărea *circulaţiei sistemice:*

La pacienţii cu HF endotoxinele din intestin trec direct în circulaţia sistemică şi determină:

- creşterea concentraţiei TNF-alfa, IL1-beta şi 6;
- stimularea răspunsului inflamator al gazdei.

Citokinele stimulează sinteza de oxid nitric (NO) care este răspunzător de creşterea debitului cardiac (la care contribuie şi substanţele pro-inflamatorii eliberate de ficatul hipofuncţional) şi de scăderea rezistenţei vasculare.

Totuşi, rămâne încă incomplet definit rolul necrozei hepatice în patogenia edemului cerebral şi a vasodilataţiei.

b. Hiperemia cerebrală indusă local ar putea fi consecinţa hipoxiei (cu acumularea consecutivă a lactatului, substanţă vasodilatatoare) şi a prosta-glandinelor.

Manifestări clinice:

- Icterul intens (>15 mg/dl la adult sau peste 7 mg/dl la sugar);
- Persistenţa fenomenelor dispeptice în cursul perioadei icterice;

− Prezenţa febrei;

− Apariţia hemoragiilor (consecinţa fibrinolizei, CID, scăderii trombocitelor, a factorilor de coagulare V, VII, XIII);

− Prezenţa infecţiilor (endotoxinemie, creşterea citokinelor-IL1 şi TNF, bacteriemie, sepsis);

− Tahicardia înlocuind bradicardia la un bolnav icteric, afebril;

− Encefalopatie hepatică - clasificată în 4 grade:

Gradul 1. Confuzie minoră; scăderea capacităţii de concentrare; inversarea ritmului somn-veghe;flapping tremor;

Gradul 2. Tulburări de comportament; agravarea stării confuzionale, dezorientare;

Gradul 3. Pacientul doarme tot timpul, dar poate fi trezit la comandă (comă superficială);

Gradul 4. Comă profundă; nu răspunde la stimuli verbali; cu/fără răspuns la stimuli dureroşi.

În acest stadiu sunt prezente manifestările clinice ale edemului cerebral:

- hiperventilaţie şi alcaloză respiratorie consecutivă;
- anomalii pupilare;
- opistotonus;
- reflex plantar în extensie;
- tulburări de ritm respirator.

− Hipotensiune - datorită scăderii rezistenţei vasculare sistemice şi pulmonare;

− Complicaţii respiratorii: infecţii datorate aspirării conţinutului gastric, edem pulmonar, hipoxemie;

− Insuficienţă miocardică;

− Insuficienţă renală (necroză tubulară acută) - în 50% din cazuri;

− Hipotermie;

− Sepsis - frecvent cu germeni gram pozitiv; infecţii fungice (>30% din cazuri). Se impune urmărire permanentă deoarece febra şi leucocitoza pot lipsi.

Tabel 5.7. *Date de laborator*

− scăderea brutală a ALAT − creştera amoniemiei − leucocitoză − scăderea IQ − hipoglicemie − creşterea amilazemiei	- anomalii electrolitice: • hipopotasemie • hiponatremie • hipofosfatemie • hipocalcemie • hipomagneziemie

Alte cauze ale insuficienţei hepatice acute:

- virusuri: Epstein-Barr, CMV, HSV, HZV;
- medicamente (paracetamol, halotan);
- toxice: Amanita phalloides (ciuperci), tetraclorura de carbon, fosfor;
- vasculare: ischemie , afecţiuni veno-ocluzive;
- sindromul Reye;

- steatoza microveziculară din sarcină;
- Boala Wilson.

Diagnostic diferenţial:

1. Encefalopatii metabolice (hipoglicemie, cetoacidoză, hipoxie)
2. Encefalopatii toxice (alcoolică, metale grele, salicilaţi)
3. Leziuni intracraniene (hemoragii, infarcte, tumori, abcese, meningite, encefalite)
4. Disfuncţii neuropsihice.

Conduită:

- Repaus complet, cu evitarea stimulilor dureroşi, a luminii puternice şi a hipoxiei. Poziţie a capului la aproximativ 20 grade faţă de orizontală.
- Antiedematoase cerebrale: manitol 20% 1g/kg-30 minute; Dexametazona nu are efect asupra HIC din hepatita fulminantă.
- Barbiturice.
- Intubaţie endotraheală în cazul pacienţilor cu encefalopatie gradul 3 sau 4.
- Administrarea de glucoză 10%.
- Prevenirea hemoragiilor: plasmă proaspătă congelată, antagonişti de H2, sucralfat, concentrat plachetar, hemostatice.
- Antibiotice administrate cât mai precoce.
- O_2.
- Soluţii de aminoacizi, soluţii coloide/cristaloide.
- Evitarea şi corecţia oricăror factori care ar putea duce la agravarea encefalopatiei hepatice: hipoglicemia, hipoxia, hemoragiile, sepsis, medicamentele toxice, dezechilibrele elctrolitice şi acido-bazice.
- Transplantul ortotopic de ficat (TOF). Rata de supravieţuire la 1 an după transplantul ortotopic de ficat este de 40-80%.

V.2.2. Hepatita cronică cu VHB

Hepatita cronică B se caracterizează prin:

- nivele crescute ale ALT > 6 luni;
- prezenţa/absenţa simptomelor hepatopatiei cronice;
- modificări histologice evaluate prin puncţie biopsie hepatică.

Persistenţa VHB este mai frecventă la cei cu disfuncţii/imaturitate a sistemului imunitar.

Dintre persoanele infectate cu VHB, 5-10% devin purtători cronici şi 4% dezvoltă hepatită cronică.

40 până la 50% din cei cu hepatită cronică B decedează prin ciroză, carcinom hepatocelular sau alte afecţiuni hepatice.

Fiziopatologie. La purtătorii cronici de VHB poate apare un răspuns imun citotoxic care ar putea fi cauza hepatitei cronice. Acest răspuns imun citotoxic este direcţionat împotriva proteinei HBc şi a ADN-polimerazei, proteina HBs fiind o ţintă minoră în hepatita cronică.

Răspunsul celulelor T direcţionat specific împotriva HBc poate suprima replicarea VHB cu eliminarea celulelor infectate rezultând un alt stadiu al infecţiei persistente caracterizat prin:

- scăderea numărului de virioni;
- dispariţia AgHBe;
- persistenţa AgHBs/sau chiar dispariţia acestuia.

Manifestările clinice pot fi moderate şi nespecifice: fatigabilitate, disconfort abdominal, greţuri, scădere în greutate, icter intermitent, la care se pot asocia, în situaţia unei replicări virale masive, şi mialgii, artralgii, rash, febră.

*A. Hepatita cronică persistent*ă (HCP). Din punct de vedere histologic se caracterizează prin prezenţa infiltratului inflamator în spaţiile porte (fără a depăşi lama limitantă). În funcţie de replicarea virală se disting două situaţii:

1. HCP fără markeri de replicare virală detectabili, cu antiHBe prezenţi (stadiul 3 al evoluţiei hepatitei cu VHB).
2. HCP asociată replicării virale, care evoluează spre hepatită cronică activă şi ciroză în >30% din cazuri (stadiul 2).

B. Hepatita cronică activă. Dignosticul histologic se bazează pe asocierea infiltratelor inflamatorii (celule mononucleare) care erodează lama limitantă cu necroza hepatocitară în spaţiile porte şi periportal ("piecemeal necrosis").

Diagnosticul serologic se bazează pe prezenţa markerilor de replicare activă: AgHBe (AgHBe - absent în caz de mutante virale), ADN.

La cei cu infecţie cronică AgHBe dispare în timp la aproximativ 50% din pacienţi, cu apariţia antiHBe. Seroconversia este precedată de un scurt episod de citoliză. Când AgHBe a dispărut, replicarea VHB încetează şi nivelul ALT tinde să se normalizeze (faza nonreplicativă a infecţiei VHB).

C. Reactivarea unei infecţii cronice se poate produce spontan sau în cursul perioadelor de imunosupresie fiind caracterizată prin:

- reapariţia AgHBe,
- VHB şi IgM antiHBc redevin detectabili.

Tratament. Scopul tratamentului hepatitei cronice cu VHB constă în:

- supresia permanentă sau eliminarea virusului (cu eliminarea markerilor virali: AgHBe, ADN-VHB);

- clearence-ul AgHBs;
- rezoluţia procesului inflamator hepatic;
- prevenirea carcinomului hepatocelular.

Pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus B pot fi utilizate următoarele antivirale:

a. Interferonul-alfa (IFN) convenţional induce un răspuns susţinut doar în 10-30% din cazuri. Are efect antiviral şi imunomodulator şi durată finită a terapiei.

Interferonul pegilat (180 microg/săptămână) poate fi administrat într-o singură injecţie săptămânală şi determină o rată de răspuns combinat (negativarea AgHBe, supresia replicării virale, normalizarea ALT) de aproximativ 2 ori mai mare comparativ cu interferonul standard (28% *vs* 12%).

Este recomandat de primo intenţie în terapia hepatitei cronice VHB, în următoarele situaţii:

- aspect histologic de hepatită cronică
- prezenţa markerilor serologici: AgHBs, AgHBe sau Ac anti-HBe,
- ADN-VHB (>10.000 copii/ml);
- valori ale ALT>2 ori valoarea normală.

Schema de tratament: 180 µg/săptămână 48 săptămâni (la cei AgHBe negativ) şi 24 săptămâni (la cei cu AgHBe prezent).

Punctul final al tratamentului este reprezentat de dispariţia markerilor de replicare, eventual seroconversia în sistemul HBs.

Factorii predictivi pentru răspunsul favorabil la IFN sunt:

- valorile crescute ale ALT;
- nivelele scăzute de ADN-VHB.

Tratamentul cu IFN este urmat de clearence-ul AgHBe în 33% cazuri şi al ADN-VHB în 37% cazuri.

Efectele adverse ale IFN sunt:

- *manifestări generale*: febră, astenie, dureri musculare şi articulare, scădere în greutate, greţuri, vărsături, alopecie, dermatite, reacţii alergice;
- *psihiatrice*: depresie, anxietate, dificultăţi de concentrare, anomalii ale somnului, confuzie;
- *neurologice*: vertij, tinitus, modificări ale acuităţii vizuale;
- *hematologice*: leucopenie, trombocitopenie, anemie;
- *autoimune/imunologice:* hipo/hipertiroidism, diabet zaharat, anemie hemolitică, trombocitopenie autoimună, manifestări LES-like;
- *diverse*: creşteri ale enzimelor hepatice, aritmii cardiace, insuficienţă renală.

b. Lamivudina este un analog nucleozidic cu administrare orală care inhibă sinteza ADN-VHB (prin inhibarea ADN-polimerazei).

Este recomandată în următoarele situaţii:

1. ciroza hepatică cu virus B clasa Child A şi posibil B;
2. tratamentul pacienţilor care nu au răspuns la IFN;
3. tratamentul pacienţilor cu hepatită B recurentă după transplant hepatic;
4. prevenirea reinfecţiei cu virus B după transplant hepatic .
5. glomerulonefrita membrano-proliferativă cu AgHBs prezent.

Schema de tratament: 100 mg/zi timp de 1 an, sau 2, 3 ani în funcţie de răspunsul la terapie.

Puncte finale: seroconversia în sistemul HBe (dispariţia AgHBe şi evidenţierea anti-HBe) şi absenţa detectării în ser a ADN-VHB. Aceste puncte finale ale terapiei se asociază cu o normalizare a ALT şi cu scăderea activităţii histologice.

Tratamentul cu lamivudină determină seroconversia AgHBe la aproximativ 18% din cazuri după 1 an şi la 27% după 2 ani de tratament.

O problemă majoră a tratamentului cu lamivudină este reprezentată de dezvoltarea mutantelor rezistente la acest antiviral. Genotipul rezistent a fost raportat la 15-25% din pacienţii care au primit lamivudină 1 an şi la 49% din cei trataţi 3 ani.

Alte medicamente antivirale sunt analogii nucleozidici/nucleotidici clasificaţi în 3 clase:

1. L- nucleozide: lamivudina, telbivudina, emtricitabina;
2. Analogi de deoxiguanozină: entecavir;
3. Fosfonaţi aciclici: adefovir, tenofovir.

Adefovirul dipivoxil este un analog nucleotidic de adenosin monofosfat care inhibă ADN polimeraza virală şi care acţionează ca un inhibitor competitiv cu deoxiadenosina 5'trifosfat. Este activ asupra tulpinilor de VHB rezistente la lamivudină, emtricitabină şi famciclovir. Rata apariţiei rezistenţei este foarte mică. Se administrează 48 săptămâni.

Entecavirul este analog de ciclopentil guanosină şi inhibă selectiv ADN polimeraza virală. Prin intermediul kinazelor celulare este fosforilat în trifosfat, ce reprezintă forma activă. Este activ atât asupra VHB sălbatic cât şi asupra mutantelor rezistente la lamivudină.

Pentru includerea în tratament sunt obligatorii următoarele investigaţii: ALT, AST, AgHBs (pozitiv în ultimele 6 luni), AgHBe, AntiHBe, ADN-VHB, puncţie biopsie hepatică, Ac anti HDV, Ac anti HCV, hemogramă, timp de protrombină, ecografie abdominală.

Criterii de includere în tratament:

- biochimic: ALT de 2 ori valoarea N
- virusologic:AgHBs pozitiv; ADN- VHB 20.000 UI/ ml (dacă AgHBe pozitiv şi antiHBe negativ) şi ADN- VHB 2.000 UI/ml (dacă AgHBe negativ şi antiHBe pozitiv), IgG antiHVD negativ.
- evaluarea fibrozei şi a activităii necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
  - pacienţii cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei şi a activităţii necroinflamatorii
  - la pacienţii cu ALT<2xN şi vârsta > 40 ani, se efectuează puncţie biopsie hepatică sau Fibromax şi se tratează dacă este boală semnificativă;

Indicaţii terapeutice în funcţie de vârstă:

- la pacienţii peste 50 de ani se recomandă tratament cu entecavir, adefovir sau interferon pegylat.
- Interferonul pegylat se recomandă la pacienţii tineri cu valori moderate ale ALT şi ale viremiei.
- la pacienţii > 50 de ani dar < 65 ani este de preferat tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
- la pacienţii > 65 de ani - de preferat tratamentul cu lamivudină.

Schema de tratament

Entecavir 0,5 mg/zi timp de > 1 an, sau 1 mg/zi dacă a fost pretratat cu lamivudină

sau

Adefovir 10 mg/zi timp de > 1 an

sau

Lamivudina 100 mg/zi timp de > 1 an

sau

Interferon pegylat -2a:180 μg/săptămînă timp de 48 de săptămînă.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudin. Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea ALT şi a ADN-VHB.

Profilaxia hepatitei cu VHB

Primul vaccin, disponibil pe piaţă la începutul anilor 1980, a fost un vaccin derivat din plasmă, ce conţinea AgHBs. În ciuda imunogenicităţii şi a eficienţei excelente nu a fost acceptat pe scară largă datorită riscului transmiterii unor agenţi infecţioşi. Vaccinurile derivate din plasmă au fost rapid înlocuite de vaccinurile recombinante care conţin antigenul major de suprafaţă, purificat, al virusului B.

Doza de 10 micrograme este destinată administrării la copii (<15 ani), iar cea de 20 micrograme pentru adulţi.

Schema de primovaccinare constă în trei administrări intramusculare.

Tabel 5.8. *Scheme de vaccinare*

Schema de primovaccinare	Rapel	Observaţii
0, 1 şi 6 luni	Când titrul anti HBs<10UI/l (de regulă la intervale>5ani)	- schema uzuală (asigură un titru mai înalt de anti HBs)
0, 1 şi 2 luni	La 12 luni	- conferă mai rapid protecţie
0, 7 şi 21 zile	La 12 luni de la I doză	- pentru situaţii excepţionale (situaţii cu risc imediat)

Profilaxia nou născuţilor din mame cu AgHBs şi AgHBe prezent:

− Administrarea a 0,5 ml de imunglobulină umană specifică VHB (HBIG) imediat după naştere şi repetat la 3 şi 6 luni este urmată de o eficienţă a prevenirii infecţiei cu VHB de 75%.

− Administrarea concomitentă a HBIG cu vaccinul recombinant (în primele 7 zile, la 1 şi 6 luni respectiv) are o eficienţă de 90%.

Testarea AgHBs la nou născut se efectuează la 6 luni şi ulterior la 12-15 luni.

Anticorpii anti HBc materni pot persista cel puţin un an, interpretarea acestora fiind dificilă o lungă perioadă.

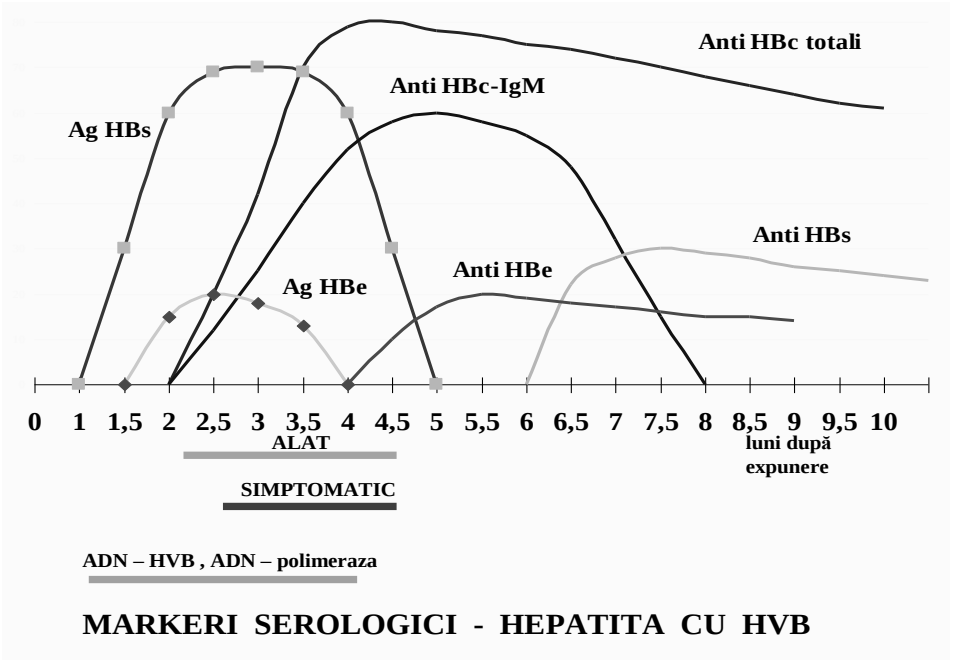

Anti HBc totali
Anti HBc-IgM
Ag HBs
Anti HBs
Anti HBe
Ag HBe
0 1 1,5 2 2,5 3 3,5 4 4,5 5 5,5 6 6,5 7 7,5 8 8,5 9 9,5 10
ALAT
luni după expunere
SIMPTOMATIC
ADN – HVB , ADN – polimeraza
MARKERI SEROLOGICI - HEPATITA CU HVB

Figura 5.1.

V.3. INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC C

Virusul hepatitic C (VHC) este principala cauză a afecţiunilor hepatice cronice peste tot în lume. Estimativ, 3% din populaţia globului (170 milioane persoane) este cronic infectată cu VHC; infecţia cu VHC este responsabilă de aproximativ 20% din hepatitele acute şi de 70% din hepatitele cronice. Mai mult decât atât, stadiile finale ale hepatitei cu VHC reprezintă principala cauză a transplantelor hepatice.

Etiologie. Virusul hepatitei C a fost descoperit în anul 1989 de către Choo şi colaboratorii. Identificarea VHC ca fiind o cauză a hepatitei non-A non-B a reprezentat un tur de forţă tehnic al medicinei moleculare. VHC este membru al familiei *Flaviviridae* care include flavivirusurile, pestivirusurile şi hepacivirusurile. Acesta are cel puţin 6 genotipuri şi peste 50 de subtipuri.

Genomul viral codifică un singur lanţ poliproteic de aproximativ 3000 de aminoacizi:

- treimea terminală-N (genele de la capătul 5') cuprinde proteinele structurale: C (core), E1 şi E2 (regiunile învelişului). Gena netradusă de la capătul 5' şi gena pentru miez sunt foarte bine conservate în cadrul diferitelor genotipuri, în timp ce proteinele de înveliş sunt codificate de regiunea hipervariabilă.
- două treimi terminale-C este fragmentul ce conţine proteinele nestructurale NS (1-5): proteaze (NS2/3 şi NS3), helicaze (NS3) şi ARN polimeraza ARN dependentă.

Componentele răspunsului imun antiviral. Mecanismele prin care VHC eludează răspunsul imun determinând o infecţie persistentă rămân încă incomplet elucidate.

Răspunsul imun umoral. În numeroase infecţii virale celulele B produc anticorpi care duc la eliminarea virusului circulant protejînd organismul de o eventuală reinfecţie. VHC scapă de răspunsul imun umoral dacă replicarea virală masivă nu permite completa neutralizare a VHC de către anticorpii specifici după o infecţie primară.

Deşi anticorpi specifici au rol în împiedicarea pătrunderii virusului în celule, aceştia nu sunt capabili de a-l elimina din celulele infectate.

Cea mai probabilă explicaţie pentru ineficienţa anticorpilor de a elimina VHC este rata mare a mutaţiilor, în special în regiunile cu variabilitate mare (E1 şi E2).

Răspunsul imun celular. Calitatea răspunsului imun are un rol major în evoluţia infecţiei cu VHC datorită abilităţii sale de a recunoaşte şi elimina virusul din celulele infectate.

Acest răspuns imun este mediat de celulele T helper CD4+ şi celule T citotoxice CD8+.

Răspunsul celulelor T CD4+ este diferenţiat în funcţie de celulele T helper tip 1 (Th1) şi celulele T helper tip 2 (Th2):

- celulele Th1 secretă IL-2 şi interferon-gama (IFN), citokine care reprezintă stimuli importanţi pentru dezvoltarea răspunsului imun antiviral incluzând generarea de limfocite T citotoxice (CTL) şi activarea celulelor NK;
- celulele Th2 produc IL-4 şi IL-10 care stimulează producţia de anticorpi

şi inhibă răspunsul Th1 (alte IL secretate de Th2 sunt: IL-5, IL-6, IL-9, IL-13).

Progresia bolii sau eliminarea infecţiei depinde de ponderea pe care o are răspunsul celulelor Th1 sau Th2:

- pacienţii cu infecţie acută cu VHC care prezintă o evoluţie autolimitantă dezvoltă un răspuns Th1 foarte intens şi un răspuns Th2 slab/chiar absent;
- pacienţii cu infecţie cronică cu VHC prezintă un răspuns Th2 predominant şi răspuns Th1 slab.

Manifestări clinice. Incubaţia variază intre 14-120 zile (în medie 50 zile).

Evoluează frecvent asimptomatic sau cu simptome nespecifice: astenie, greţuri, anorexie. Un număr mai mic de 15-25% din persoanele cu infecţie acută VHC sunt simptomatice. Din punct de vedere clinic nu se poate face distincţia între VHC şi hepatitele acute de altă etiologie.

Formele icterice sunt rare.

Unii pacienţi dezvoltă rash, urticarie şi artralgii care dispar odată cu apariţia icterului.

Pacienţii care au dezvoltat icter au o probabilitate mai mică de a evolua spre hepatită cronică.

Hepatita fulminantă apare într-o proporţie mică din cazuri (3%). Prezenţa ARN-ului HCV este frecventă în cazurile de hepatită fulminantă AgHBs-pozitive (20%). Anti-HCV sunt absenţi în această situaţie.

Valorile ALT sunt în general moderate comparativ cu cele din hepatita cu virus B.

Manifestări extrahepatice ale virusului hepatitei C

Implicarea VHC în producerea diferitelor manifestări extrahepatice poate fi etichetată ca fiind certă, probabilă şi posibilă (tabelul 5.9).

Tabel 5.9. *Manifestările extrahepatice ale VHC*

Afecţiuni în care implicarea VHC este certă	**Afecţiuni în care rolul VHC este incomplet stabilit**	**Afecţiuni asociate sporadic infecţiei cu VHC**
1. Crioglobulinemii mixte 2. Glomerulonefrite membrano-proliferative 3. Sialadenita 4. Porfiria cutanată tardivă	1. Distiroidii auto-imune 2. Diabet zaharat 3. Limfoame non-hodgkiniene 4. Neuropatii periferice 5. Lichen plan 6. Periarterita nodoasă 7. Sindromul antifosfo-lipide	1. Urticarie 2. Eritem nodos 3. Polimiozite, dermato-miozite 4.Poliartrita reumatoidă 5.Sindromul Behcet 6.Purpura trombocitopenică 7.Ulcer cornean, uveite 8.Artralgii, artrite

Diagnosticul de laborator. Clonarea genomului VHC şi analiza secvenţială a dus la evidenţirerea a numeroase antigene şi peptide sintetice utilizate în testele imune pentru detectarea anticorpilor anti VHC.

Tabel 5.10. *Manifestări clinice ale crioglobulinemiilor*

• Manifestări cutanate:	- Purpura vasculară; sindrom Raynaud, ulcere gambiere, urticarie
• Afectare renală:	- Glomerulonefrită membrano-proliferativă
• Manifestări reumatismale:	- Poliartralgii, poliartrite, mialgii
• Simptome generale:	- Astenie
• Manifestări neurologice:	- periferice: polineuropatie senzitivă a membrelor inferioare, mono/multinevrite - centrale: deficit focal, epilepsie;
• Manifestări digestive:	- Dureri abdominale
• Afectare cardiacă:	- Miocardopatie ischemică, pericardită
• Sindrom sec:	- Xerostomie, xeroftalmie

I. Detectarea anticorpilor. Testele utilizate sunt:

- ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assays) - utilizat ca test de primo intenţie;
- RIBA (Recombinant ImmunoBlot Assays) - test de confirmare.

Teste de primă generaţie. Acestea detectează anticorpi direcţionaţi împotriva antigenelor c100-3 şi 5-1-1. Anticorpii sunt detectabili la 2-3 luni de la debutul hepatitei acute (15-22 săptămâni de la expunere).

Teste de a 2-a generaţie. Conţin 4 antigene: 5-1-1, c100-3, c22 şi c33c. Sunt teste mai sensibile şi mai specifice decât cele de primă generaţie. Cu aceste teste se detectează anticorpi (anti c22, c33c) mai precoce cu 30-90 zile faţă de primele.

Teste de a 3-a generaţie. Testele ELISA de a 3 a generaţie includ antigene NS5, sunt mai sensibile şi detectează seroconversia mai precoce, cel mai devreme la 8 săptămâni după infecţie.

Există numeroase teste de confirmare.

Testul RIBA-3 utilizează:

- 2 antigene recombinante (c33-c din NS3 şi o proteină derivată din regiunea NS5);
- 3 peptide derivate din regiunea NS4 (c 100 şi c 5-1-1);
- o proteină structurală c22p.

Dacă testul este reactiv faţă de cel puţin 2 din cele 4 benzi (c100, c33, c22, NS5) se consideră serul "pozitiv".

Absenţa rectivităţii se consideră test negativ (deci un test ELISA fals pozitiv),

Prezenţa reactivităţii faţă de o singură bandă - rezultat "incert".

Rămâne, totuşi, o perioadă considerabilă între momentul expunerii şi apariţia anticorpilor detectabili prin cele mai noi teste (30-90 zile).

Aproximativ jumătate din pacienţii cu infecţie acută simptomatică au anticorpi detectabili în momentul prezentării la medic.

Dezvoltarea anticorpilor este întîrziată la cei cu infecţie subclinică.

II. Detectarea ARN VHC în ser. Testele utilizate sunt clasificate în *cantitative* şi *calitative.*

Testele cantitative de detectare a ARN VHC se bazează pe tehnici PCR şi au o limită de detecţie de 600 UI/ml (RocheAmplicor) sau 15 UI/ml (Taq Mann). Acestea sunt testele de elecţie pentru confirmarea viremiei şi evaluarea răspunsului la tratament.

Testul PCR calitativ ar trebui utilizat la pacienţii cu test imuno-enzimatic negativ dar la care se suspectează infecţia, la pacienţii cu hepatită de cauză neidentificată şi la cei care au motive cunoscute pentru rezultate fals negative în ELISA.

După infecţie, ARN-HCV este detectabil în ser după câteva zile până la 8 săptămîni.

Detectarea *ARN-VHC ser prin PCR este indicată* în următoarele situaţii:

- Serologie VHC discordantă
- Serologie VHC pozitivă:
  - ALAT normale
  - ALAT crescute dar de altă cauză
- Serologie VHC negativă:

- hepatită acută seronegativă (diagnostic precoce, anterior apariţiei anticorpilor) - hepatită fulminantă - copii din mame VHC pozitive	- hepatită cronică - manifestări extrahepatice - contaminare accidentală - pacienţi imunodeprimaţi

- Transplant hepatic
- Supravegherea tratamentului cu interferon.

Evoluţia markerilor selologici şi ARN-VHC

- ARN-ul VHC şi creşterea nivelelor ALT se constată, de regulă, la aproximativ 50 zile după expunerea la VHC.
- Testele ELISA de a treia generaţie se pozitivează odată cu creşterea transaminazelor în aproximativ 60% din cazuri, şi în momentul vârfului ALT - în 90% din cazuri.
- sensibilitate perfectă a testelor ELISA este obţinută la 2 luni după prima creştere a transaminazelor.
- Dezvoltarea ulterioară a hepatitei cronice este indicată de persistenţa viremiei şi de fluctuaţiile ALT.

HVC şi sarcina. Prevalenţa anticorpilor la femeia gravidă se apropie de 1% (0,9-4,6%). Nu se recomandă depistarea sistematică a infecţiei virale C la femeia gravidă, în absenţa factorilor de risc.

Influenţa sarcinii asupra infecţiei cu VHC. La femeile cu hepatită cronică cu virus C s-au constatat variaţii ale activităţii serice ale ALT, ritmate de diferitele faze ale sarcinii, cu normalizarea sau scăderea importantă în al doilea şi al treilea trimestru, contrar încărcăturii virale care are tendinţa la creştere. După naştere se constată o creştere a nivelelor serice ale ALT şi revenirea ARN-ului VHC la valorile anterioare sarcinii.

Influenţa infecţiei VHC asupra sarcinii. Au fost raportate cazuri sporadice de moarte in utero sau decese precoce fără să fie descrisă o morbiditate particulară sau o

mortalitate excesivă.

Concentraţiile mari ale VHC în cursul sarcinii cresc mult riscul de transmitere verticală a virusului.

Diagnostic. Transmiterea VHC de la mamă la făt poate fi evocată pe baza persistenţei anticorpilor anti-VHC la copil mai mult de 18 luni după naştere şi afirmată în situaţia prezenţei ARN-VHC în serul copilului la distanţă de momentul naşterii (începând din a treia lună de viaţă).

Istoria naturală a bolii. Din totalul pacienţilor infectaţi cu virusul hepatitei C - 85% dezvoltă hepatită cronică. La aproximativ 30% din cei cu hepatită cronică, ciroza survine într-un interval de 20 de ani.

Incidenţa anuală a cancerului hepatic la persoanele cu ciroză este de 1-4% .

Factorii de prognostic nefavorabil pentru hepatita cronică C sunt: consumul de alcool, sexul masculin, vârsta avansată în momentul infectării şi coinfecţia cu HVB sau HIV.

Criteriile cele mai importante pentru aprecierea riscului de a dezvolta o boală hepatică severă sunt examenul histologic şi durata bolii.

Tratamentul cu peginterferon şi ribavirină iniţiat la 3 luni de la debutul infecţiei VHC acute a determinat obţinerea unui răspuns virusologic susţinut la aproximativ 80% dintre pacienţi. Dacă au fost trataţi doar pacienţii ce au rămas ARN-VHC pozitiv după 3 luni de la debutul infecţiei acute, terapia de inducţie cu IFN-alfa a permis obţinerea unei rate globale a clearence-ului de aproximativ 91% (clearence viral spontan şi cel indus de tratament).

V.3.1. Hepatita cronică cu VHC

Investigaţii anterior introducerii terapiei:

- Serologie VHC, eventual confirmare printr-un test calitativ de detectare serică a ARN-VHC;
- Excluderea pacienţilor ce prezintă contraindicaţii pentru tratament:

- sarcina	- hepatita autoimună
- afecţiuni cardiace şi renale severe	- anemii severe, hemoglobinopatii
- afecţiuni hepatice decompensate	- leucopenia (L<1500/mmc, PN<750/mmc)
- disfuncţii ale SNC/epilepsia	- trombocitopenia (T<50000/mmc)

- Evaluarea datelor histologice;
- Determinarea genotipului viral.

Recomandări pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C la adult

Tratamentul se recomandă în următoarele situaţii:

- ARN-VHC detectabil în ser;
- ALT peste limita superioară a normalului/chiar ALT normale;
- absenţa contraindicaţiilor;
- la examenul anatomo-patologic se evidenţiază fibroză stadiu ≥ 2 (scor Ishak,

Metavir) şi inflamaţie în curs de constituire, sau fibroză stadiul 1 şi un grad de inflamaţie ≥ 2.

Schema de tratament

ARN - VHC se determină:

- la începutul terapiei;
- la 4 săptămâni de terapie;
- la 12 săptămâni de terapie dacă ARN-VHC a fost detectabil la 4 săptămâni;
- la 24 săptămâni de terapie dacă nu s-a obţinut negativarea dar s-a obţinut scăderea cu 2 logi10 a ARN VHC după 12 săptămâni de terapie;
- la terminarea terapiei (48 săptămâni de terapie din momentul negativării ARN- VHC);
- la 24 săptămâni de la terminarea terapiei.

Răspuns		**Definiţii**
RVR		ARN VHC negativ (<50 ui/mL) la 4 săptămîni
EVR	EVR complet	ARN VHC pozitiv la 4 săptămîni dar negativ la12 săptămîni
	EVR parţial	ARN VHC pozitiv la 4 şi la 12 săptămîni dar cu o scădere de ≥ 2 log10 faţă de viremia iniţială la 12 săptămîni
Non-EVR		Scădere < 2 log10 faţă de viremia iniţială la 12 săptămîni

Durata tratamentului:

- 24 de săptămâni pentru genotipul 2-3 (+ ribavirin 800mg/zi);
- 24, 48 sau 72 de săptămâni pentru genotipul 1-4 - după cum urmează:
  - Dacă ARN-VHC iniţial este < 600.000 ui/ml şi se obţine RVR (ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni), se efectuează 24 de săptămâni de tratament.
  - Dacă la 12 săptămâni de la începerea terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.
  - Dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este detectabil, dar a scăzut cu >2log faţă de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC.
  - Dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se opreşte.
  - Dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.

Regimul combinat interferon + ribavirină este urmat de un răspuns virusologic susţinut în 38-43% din cazuri.

Interferonul alfa este o citokină cu funcţii importante în răspunsul imun înnăscut antiviral. Interferonul alfa a fost aprobat pentru terapia VHC în 1991.

Interferonul alfa acţionează prin următoarele mecanisme:

1. Ataşarea de receptorii celulari de la suprafaţa membranei hepatocitare,
2. Determină activarea tirozin-kinazei şi a kinazei Janus (care fosforilează transductorii semnalului citoplasmatic) şi a activatorilor proteinelor de transcripţie (STAT);

3. Este iniţiată transcripţia unui număr mare de gene stimulate de IFN pe ARNm (ISG) (>100) ce părăsesc nucleul şi codifică proteine care au următoarele acţiuni:
   a) alterează metabolismul celular;
   b) interferă cu replicarea virală, sinteza de proteine şi asamblarea virionilor.
4. Cele mai importante ISG implicate în inhibarea replicării VHC sunt:
   a) 2',5'oligoadenilat-sintetaza ce activează ribonucleazele (RN) antivirale;
   b) adenosin-desaminaza ARN-specifică;
   c) protein–kinaza R ce inactivează translarea proteinelor de la nivelul ARNm.

Complexul replicativ VHC (a cărui formare este inhibată de IFN) este asociat membranei citoplasmatice a hepatocitului şi cuprinde: intermediari replicativi ARN, ARNm viral, proteine structurale şi nestructurale virale, virioni în curs de asamblare.

IFN induce şi expresia unor gene implicate în RI rezultînd: activarea celulelor NK, maturarea celulelor dendritice, proliferarea celulelorT de memorie, prevenirea apoptozei celulelor T.

Peginterferon alfa-2a. Peginterferon alfa-2a este un compus obţinut prin ataşarea polietilen glicolului la interferonul alfa-2; acesta are o absorbţie constantă, o eliminare lentă şi un timp de înjumătăţire mai lung decât al interferonului nemodificat. Menţinerea constantă a unor concentraţii plasmatice mari de peginterferon alfa-2a este asociată unui efect antiviral constant, ceea ce face posibilă *administrarea o dată pe săptămână.*

Ribavirina este un analog nucleozidic. Mecanismul de acţiune împotriva VHC este incomplet elucidat. Are efect direct minim anti-replicare virală dar, poate determina:

- mutaţii rapide şi letale ale virionilor
- depleţia guanosin trifosfat-ului intracelular necesar sintezei ARN viral (inhibă enzima inozin-monfosfat-dehidrogenaza);
- modularea răspunsului imun.

Rata răspunsului virusologic susţinut cu diferite tipuri de terapii a fost semnalată în diferite studii ca variind în limite largi:

- 20% (IFN monoterapie);
- 40-45% (IFN+ribavirină);
- 29% (PegIFN monoterapie);
- 54-56% (PegIFN+ribavirină 48 săptămâni);
- 81-84% pentru G2, 3 (PegIFN+ribavirină 24 săptămâni);
- 85%-hepatita acută HCV (PegIFN+ribavirină 24 săptămâni).

Alte antivirale în studiu sunt: telaprevir şi boceprevir (inhibitori de protează).

V.4. INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC D

Existenţa virusului hepatitic D (VHD) a fost luată în discuţie pentru prima dată în anul 1977, când s-a considerat că exacerbările afecţiunilor hepatice ale pacienţilor infectaţi cronic cu virusul hepatitic B se datorează unui alt virus cu tropism hepatic.

Etiologie. VHD este un virus ARN defectiv care necesită pentru replicare ajutorul funcţional al VHB. Astfel, AgHBs al VHB este utilizat pentru încapsularea genomului VHD.

Particula VHD are diametrul de 38-43 nm.

Virionul HD este o particulă hibridă formată din AgHD şi genomul ARN, învelite în AgHBs derivat din VHB. Genomul are dimensiuni foarte mici şi codifică doar AgHD nefiind capabil să codifice nici o funcţie enzimatică complexă necesară replicării.

Virusurile ARN convenţionale se replică cu ajutorul unei ARN -polimeraze ARN-dependentă codificată de virus.

VHD exploatează VHB (de la care împrumută AgHBs) şi funcţiile celulare – redirecţionînd ARN polimeraza celulelor gazdă pentru citirea şi copierea propriului ARN.

AgHD are funcţii cruciale şi foarte complexe: facilitează replicarea şi asamblarea virionilor.

Fosforilarea, acetilarea, metilarea, prenilarea şi alte cîteva modificări post-translaţionale ale antigenului HD sunt implicate în orchestratrea ciclului de viaţă al virusului.

Participarea proteinelor VHD la reglarea expresiei genetice celulare poate iniţia leziunea hepatică asociată VHD.

Modalităţi de transmitere. Modalităţile de transmitere ale VHD sunt similare cu cele ale VHB, expunerea percutană fiind cea mai eficientă cale de transmitere. Transmiterea sexuală şi cea perinatală a VHD sunt rar întâlnite. Persoanele infectate cu VHB, contacţi intimi ai unor purtători VHB-VHD perioade de timp îndelungate, sunt supuse unui risc crescut de a contracta infecţia cu VHD.

Epidemiologie. În general, dispunerea globală a infecţiei cu VHD corespunde cu prevalenţa infecţiei cronice cu VHB, cu unele particularităţi:

- În ţările cu prevalenţă joasă a infecţiei cronice cu VHB, prevalenţa VHD este, de regulă, scăzută atât în rândul purtătorilor VHB asimptomatici (<10%), cât şi la pacienţii cu afecţiuni hepatice cronice produse de virusul hepatitic B (<25%).
- În ţări cu prevalenţă moderată sau crescută a infecţiei cronice cu VHB (România, Rusia, sudul Italiei) prevalenţa VHD este crescută atât la purtătorii asimptomatici de VHB (>20%), cât şi la cei cu boli hepatice cronice cu VHB (>60%).

Un factor ce poate influenţa cursul bolii este genotipul de VHD. Sunt descrise 8 genotipuri majore care diferă între ele prin cel mult 40% din secvenţele nucleotidice. Genotipul I este cel mai frecvent răspîndit în întreaga lume şi are o

patogenicitate variabilă (în general se caracterizează printr-o mai mică rată a remisiunilor şi o evoluţie mai nefavorabilă decât cea a genotipului II). Genotipurile II şi IV (mai frecvente în Asia de Est) determină o afecţiune relativ uşoară. Genotipul III este asociat cu genotipul F al VHB şi este implicat în apariţia hepatitei fulminante în America de Sud. Genotipul VHD poate influenţa eficienţa asamblării AgHBs în virioni spre deosebire de genotipul de VHB care nu pare implicat în interacţiunea AgHBs cu HDV. O mai mare eficienţă a interacţiunii între genotipul I al VHD şi VHB ar putea juca un rol în distribuţia extinsă a VHD în întreaga lume.

Manifestări clinice. Infecţia cu VHD poate fi dobândită simultan cu infecţia cu VHB (coinfecţie), sau, ca suprainfecţie, la persoanele infectate cronic cu VHB.

Coinfecţia este urmată, de regulă, de o hepatită autolimitată.

Perioada de incubaţie este de 6-12 săptămâni.

Persoanele cu coinfecţie VHB-VHD pot dezvolta o boală acută mai severă, şi au un risc mai mare de a evolua cu hepatită fulminantă (2-20%) comparativ cu cei infectaţi doar cu VHB.

În caz de *suprainfecţie* cu VHD a unui purtător cronic de VHB, replicarea VHD poate surveni imediat, iar infecţia se poate manifesta după 2-6 săptămâni. Aceşti pacienţi dezvoltă, de regulă, hepatită cronică cu VHD cu progresie frecventă spre ciroză (70-80% comparativ cu 15-30% rata de cronicizare la pacienţii infectaţi doar cu VHB). După transplantul hepatic motivat de existenţa unei boli hepatice cronice VHB-VHD, poate surveni o infecţie latentă cu VHD (genomul se replică, dar nu sunt produse particule virale), chiar în absenţa recurenţei infecţiei VHB.

Evoluţia markerilor serologici

Coinfecţia VHB-VHD. La majoritatea pacienţilor coinfectaţi VHB-VHD se detectează în ser atât IgM anti VHD cât şi IgG anti VHD. În general, anti-VHD scad până la nivele nedetectabile după vindecarea infecţiei, astfel încât nu există nici un marker serologic indicator al unei infecţii VHD în antecedente.

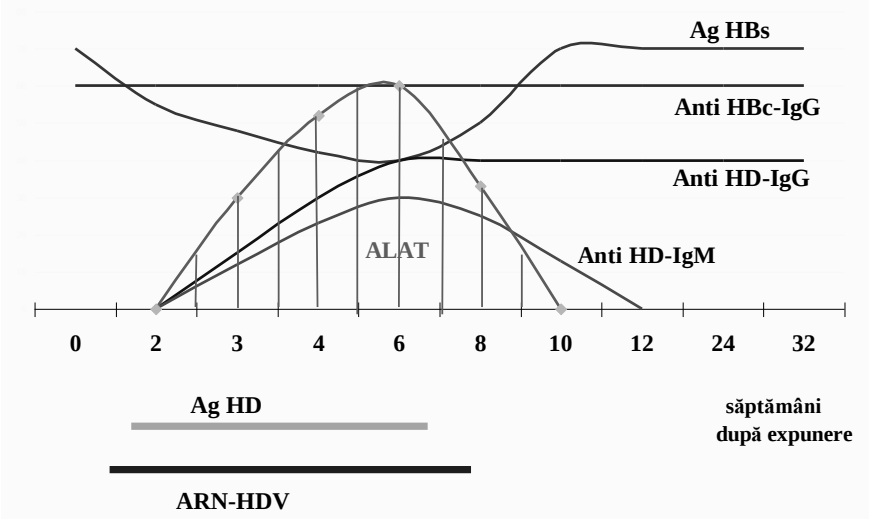
Antigenul Delta (AgHD) poate fi detectat în ser doar la aproximativ 25% din pacienţii coinfectaţi VHD-VHB şi dispare, în general, odată cu dispariţia AgHBs (fig.5.2).

Suprainfecţia VHB-VHD. Pacienţii infectaţi cronic VHB, care se suprainfectează cu VHD prezintă următoarele caracteristici serologice.

1. nivelul AgHBs scade odată cu apariţia AgHD în ser;
2. AgHD şi ARN-VHD rămân detectabile în ser deoarece majoritatea pacienţilor dezvoltă o infecţie cronică VHD;
3. Ambele tipuri de anticorpi: IgM şI IgG anti-VHD în titruri crescute pot fi detectaţi pe toată perioada vieţii (fig. 5.2).

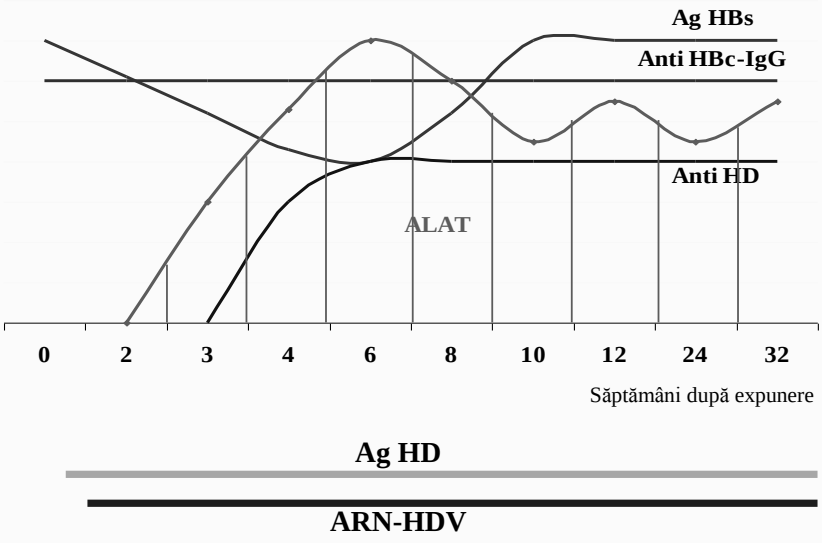
Profilaxia hepatitei D. Coinfecţia VHB-VHD poate fi prevenită prin aceleaşi măsuri enunţate la hepatita cu virus B.

Nu există nici un produs care să prevină suprainfecţia VHD a unei persoane infectate cu VHB. Deci, profilaxia suprainfecţiei se bazează doar pe măsurile educative de reducere a riscurilor transmiterii.



MARKERI SEROLOGICI ÎN SUPRAINFECŢIA HBV-HDV (EVOLUŢIE ACUTĂ)

Figura 5.2.



MARKERI SEROLOGICI ÎN SUPRAINFECŢIA HDV-HBV (EVOLUŢIE CRONICĂ)

Figura 5.3.

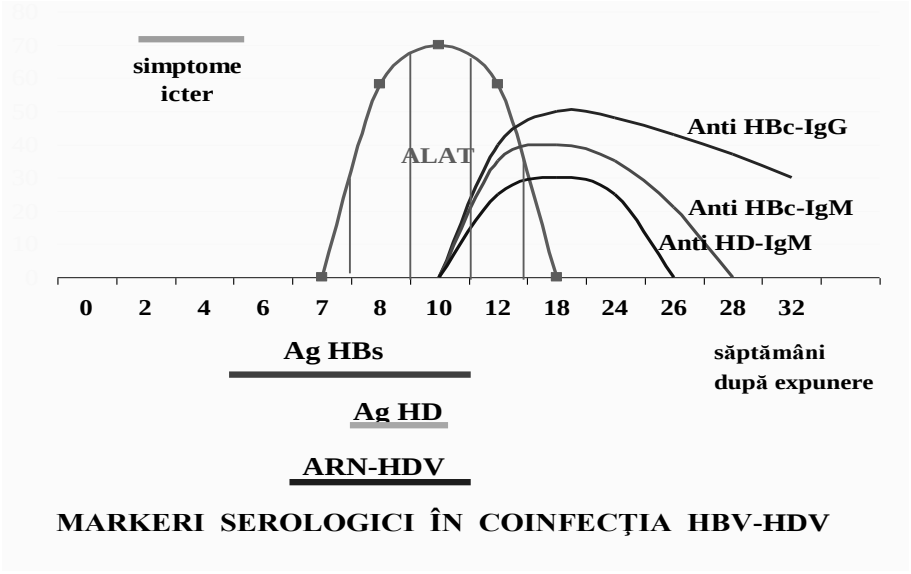


Figura 5.4.

V.5. INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC E

Virusul hepatitei E a fost recunoscut în 1983 ca fiind responsabil de epidemii importante de hepatită ce nu puteau fi atribuite virusului hepatitei A.

Statutul de entitate nosologică autonomă a hepatitei E a fost acordat după stabilirea modului său de transmitere fecal-orală, a originii virale şi a structurii genomului agentului responsabil.

Etiologie. Virusul hepatitei E (VHE) este un virus ARN, mic, de aspect sferic, cu diametrul de 27-34 nm, prezentînd spiculi pe suprafaţa sa. Este lipsit de înveliş viral.

A fost clasificat ca făcând parte din familia *Caliciviridae.*

Replicarea VHE a putut fi obţinută în culturi, pe hepatocite simiene sau umane.

ARN-ul VHE, detectat prin amplificare genomică, este prezent în circulaţia sanguină câteva zile anterior debutului bolii până la 100 de zile de la apariţia icterului.

Hepatotrop, virusul se replică în citoplasma hepatocitelor, unde antigenul său poate fi pus în evidenţă.

Izolatele cu origini geografice diferite se caracterizează printr-un grad crescut de omogenicitate. Au fost descrise, totuşi, variaţii ale suşelor indiene cu apariţia mai multor genotipuri.

Epidemiologie. Rezervorul de virus este uman şi probabil animal (porc, şobolan, pui, macaque).

Virusul este excretat în materiile fecale, unde prezenţa sa precede primele

simptome cu cel puţin 4 zile, persistă în cursul perioadei icterice (aproximativ 12 zile), fiind detectat în materiile fecale încă aproximativ 50 de zile după debutul icterului.

Principalul mod de transmitere al VHE este cel indirect, pe cale fecal-orală, prin ingestia de apă sau alimente contaminate.

- Transmiterea interumană directă ese posibilă, dar foarte rară.
- Transmiterea verticală este responsabilă de o mortalitate şi o morbiditate deloc neglijabilă la copil. Decesele fetale şi avorturile sunt observate cu o frecvenţă anormal de mare la gravida contaminată cu VHE, chiar şi în absenţa unei evoluţii fulminante.

Distribuţia geografică VHE. Boala afectează regiunile cu o igienă precară a apei. Epidemii importante sunt descrise în: Asia de Sud-Est, India, Sudul Siberiei, Mexic, o parte a Africii.

Aceste epidemii au următoarele caractere:

- Amploare mare;
- Frecvenţă mai mare în cursul/ sau imediat după perioadele ploioase;
- In aceste regiuni contaminarea cu fecale a apei este masivă;
- Evoluţia este unimodală, cu puţine cazuri secundare;
- Nu se repetă în aceeaşi regiune timp de mai mulţi ani;
- Afectează preferenţial adolescenţii şi adulţii tineri;
- Mortalitate crescută la femeia gravidă.

Prevalenţa anticorpilor în populaţia generală din aceste regiuni variază între 5-25%.

Hepatite acute sporadice cu VHE sunt întâlnite în număr mare în regiuni ca Asia tropicală, Orientul-Mijlociu, Africa, America de Sud.

În ţările cu un nivel de igienă ridicat cum ar fi Europa occidentală, America de Nord, Australia, infecţia cu VHE este rară, aceasta survenind la persoanele care au călătorit în zonele endemice. Sunt excepţionale cazurile de infecţie la persoanele care nu au călătorit în regiuni endemice. Prevalenţa anticorpilor în populaţia generală este de 1-2%.

Manifestări clinice

Perioada de incubaţie variază între 15 şi 75 zile cu o medie de 36 zile.

Faza prodromală poate fi foarte scurtă (sau absentă) sau poate dura şi peste 2 săptămâni. Ca şi în hepatita cu virus A, manifestările sunt variate, mai frecventă fiind asocierea unui sindrom infecţios cu alură gripală la manifestările digestive (dureri hepatice sau abdominale, greţuri, vărsături). Artralgiile sunt semnalate de regulă la copil şi în cursul epidemiilor din Mexic şi China.

Perioada de stare. Simptomele perioadei precedente persistă uneori câteva zile în cursul fazei icterice. Exantemul a fost notat în 5% din cazuri. Splenomegalia este rară.

Diagnostic de laborator:

- IgM VHE dispar în prima parte a perioadei de convalescenţă;
- IgG VHE persistă perioade de timp încă necunoscute;
- RT-PCR decelează virusul în materii fecale şi ser.

Evoluţia este de regulă benignă.

Perioada de regresie a icterului este aceeaşi ca şi în cazul HAV.

Normalizarea ALAT se produce, în medie, mai rapid decât în HAV.

Deşi s-au descris forme prelungite, nu se poate vorbi de cronicizare.

Boala la gravide se caracterizează prin frecvenţa mare a formelor fulminante cu o rată a mortalităţii de 15-25%.

V.6. ALTE VIRUSURI CU TROPISM HEPATITIC

V.6.1. Virusul hepatitic G (VHG)

În 1995 a fost descoperit genomul unui virus ARN necunoscut până în acel moment. Acesta a fost extras din serul unui chirurg cu hepatită acută şi a fost desemnat ca fiind „virusul GB". În 1996 s-a raportat descoperirea unui nou virus asociat cu afectarea hepatică la om, fiind denumit „virusul hepatitic G".

Studiile ulterioare au demonstrat că VHB şi VHG sunt două genotipuri ale aceluiaşi virus.

Etiopatogenie. VHG este un virus ARN ce aparţine familiei *Flaviviridae* şi care are cel puţin 4 genotipuri.

VHG se poate replica în celulele mononucleare din sângele periferic uman, în celulele endoteliale, în hepatocite, splină şi măduva osoasă.

Prevalenţa viremiei cu VHG la persoanele sănătoase este de 1-4 % în Europa şi America de Nord, fiind de 10-33% în America de Sud şi Africa.

Manifestări clinice. Majoritatea adulţilor prezintă o infecţie tranzitorie cu obţinerea clearence-ului viral şi apariţia anticorpilor anti - E2 (glicoproteină de suprafaţă).

Viremia VHG după transmiterea verticală sau perinatală poate persista cel puţin 36 luni.

VHG poate produce hepatită acută, cronică sau fulminantă nonA-nonE, dar, în majoritatea cazurilor infecţia este inofensivă şi asimptomatică.

Infecţia cu VHG instalată precoce în cursul vieţii persistă adesea câţiva ani fără să producă semne de afectare hepatică.

În hepatita fulminantă prevalenţa VHG este mai mare decât la adulţii sănătoşi, dar asocierea poate fi accidentală.

Deoarece persoanele infectate cu VHG sunt adesea coinfectate cu alte virusuri hepatotrope, importanţa clinică a acestui virus este dificil de interpretat.

Diagnostic

- PCR este singura metodă de stabilire a infecţiei actuale
- Detectarea anticorpilor specifici anti E2 ai VHG – este o metodă care indică o infecţie în antecedente.
- Biopsia hepatică evidenţiază steatoză şi inflamaţie portală uşoară la donatorii cu VHG, dar nu au fost detectate semne de fibroză.

V.6.2. Virusul hepatitic TT

Virusul TT (VTT) - transfusion transmitted virus - este un virus ADN circular, monocatenar, lipsit de înveliş ce aparţine familiei Circinoviridae.Virusul se transmite parenteral, cel mai frecvent, post-transfuzional. Deşi titrurile de ADN-VTT sunt strâns corelate cu nivelul transaminazelor serice la unii pacienţi cu hepatită post-transfuzională, nu s-a stabilit, până în prezent, o asociere clară între infecţia cu VTT şi afectarea hepatică la om.

Prevalenţa VTT la cei cu hemofilie, politransfuzaţi este de 75%, la hemodializaţi este de 84%, iar în populaţia generală – de 2% (Marea Britanie) - 12% (Japonia).

Este incertă implicarea VTT în hepatita fulminantă şi în hepatita cronică. Adesea se constată o coinfecţie VTT cu alte virusuri (VHC, VHG), VHC fiind responsabil de leziunile necroinflamatorii. Sunt posibile şi alte modalităţi de transmitere ale VTT, care, însă, rămân să fie determinate.

V.6.3. Virusul SEN

Virusul SEN a fost descoperit în 1999, fiind un virus post-transfuzional, mic, cu ADN monocatenar, lipsit de înveliş.

A fost evidenţiat la 30% din pacienţii transfuzaţi şi la 3% dintre cei netransfuzaţi (ceea ce sugerează existenţa unui alt tip de transmitere: nosocomială, verticală, reactivarea unui virus latent). Virusul a fost asociat doar hepatitelor cronice, nefiind dovedită implicarea sa în hepatitele acute.

Capitolul VI
BOLI CU POARTĂ DE INTRARE CUTANATĂ

VI.1. LEPTOSPIROZA

Leptospirozele sunt zooantroponoze determinate de microorganisme din genul *Leptospira* caracterizate clinic prin febră şi mialgii la care se asociază, în grade variabile, afectarea hepatică, renală şi meningiană.

Etiologie. Agenţii cauzali ai leptospirozelor fac parte din genul *Leptospira* care cuprinde 2 specii:

- *Leptospira biflexa* care grupează tipurile saprofite;
- *Leptospira interrogans* care grupează tipurile patogene (peste 170 serotipuri subîmpărţite în 18 grupe).

Tabelul 6.1. *Principalele serotipuri de leptospire în România*

Serotipul	***Rezervor animal***	***Boala***
L.pomona	Porc	Boala porcarilor
L.hebdomadis	Şoarece	Febra de 7 zile de câmp
L.tarassovi (hyos)	Şobolan	Febra de 7 zile de câmp
L.icterohaemorrhagiae	Şobolan	Leptospiroza icterohemoragică
L.canicola	Câine	Febra canicola
L.australis	Vulpe	Febra orezarilor
L.bataviae	Şobolan	Febra orezarilor
L.grippotyphosa	Şoarece de câmp	Febra de câmp (de mlaştină, de apă)

Morfologic, leptospirele apar în câmpul ultramicroscopic ca microorganisme strălucitoare, foarte mobile, cu lungime de 4-40 μm, cu spire. Se colorează prin metoda Giemsa şi impregnaţie argentică. Conţin o endotoxină comună de natură lipopolizaharidopeptidică şi un antigen fixator de complement. Cultivă în medii aerobe, pe medii speciale (Fletcher sau Korthoff) sau pe membrana corioalantoidă a oului embrionat.

Patogenie. Leptospirele pătrund în organism prin leziuni tegumentare sau prin mucoase: conjunctivală, nazală sau bucală.

În evoluţia bolii se disting două faze:

Faza de leptospiremie (diseminare) de circa 5-6 zile când leptospirele se găsesc în sânge.

Faza tisulară (de localizare organică) de circa 7-8 zile în cursul căreia leptospirele dispar din sânge, fixându-se în diverse ţesuturi şi organe: rinichi, ficat,

splină, muşchi striaţi, meninge. Ulterior leptospirele se elimină prin urină timp de câteva săptămâni sau luni.

Anatomie patologică. Se produc leziuni cu caracter difuz inflamator: în hepatocite, degenerescenţă fără afectarea interstiţiului. Renal, degenerescenţă tubulară şi infiltraţie neutrofilă a zonelor corticală şi medulară. La nivelul SNC se constată edem şi congestie, iar la nivelul musculaturii striate fenomene de vacuolizare a sarcoplasmei.

Tablou clinic:

- *Incubaţia* este de 7-10 zile.
- *Debutul* este brusc cu febră, frison, cefalee, mialgii.
- *Evoluţia* bolii este bifazică:
  - faza de leptospiremie (diseminare);
  - faza de localizare organică (tisulară).

În *faza de leptospiremie* bolnavii prezintă febră, cefalee, mialgii puternice, prostraţie, congestie conjunctivală şi, caracteristic, hemoragie conjunctivală. Faciesul este congestionat iar pe tegument pot apărea erupţii, manifestări pulmonare (tuse şi expectoraţii), manifestări digestive: anorexie, greaţă, vărsături, hepatosplenomegalie. Manifestări renale: oligurie, albuminurie şi cilindri hematici în sediment. Sindromul meningean se poate instala la sfârşitul acestei faze. După 4-10 zile febra scade şi după o scurtă perioadă de ameliorare (1-3 zile) boala intră în faza organică.

În *faza organică*, reapare febra (aspect bifazic) concomitent cu diferite manifestări de localizare de organ.

Meningita se manifestă prin: cefalee, fotofobie, rahialgii şi modificări în l.c.r.

În funcţie de forma clinică pot apare: icter, manifestări hemoragice (hemoptizie, melenă, epistaxis, echimoze, chemozis); fenomene renale severe (anurie, azotemie şi albuminurie de 2-3 g/l). După o evoluţie de 2-4 săptămâni, bolnavul intră în convalescenţă.

Forme clinice

Forme benigne (anicterice): pseudogripală, sindrom meningean şi renal discret forma *mialgică*, forme *fruste* şi infecţii *inaparente* (diagnosticate prin serologie).

Forma comună (cea descrisă).

Forme severe (cu icter şi hemoragii) care sunt determinate cel mai adesea de *L .icterohaemorrhagiae* şi, mai rar, de alte leptospire (*L. canicola, L. pomona* etc.).

Leptospiroza icterohemoragică (boala Weil, 1886) are un debut brusc cu frison, febră, cefalee, rahialgii, mialgii generalizate, adinamie şi apoi alterarea stării generale. Faciesul bolnavului este congestionat, conjunctivele hiperemiate iar pe tegumente poate apare o erupţie. Digestiv, se remarcă limba saburală, inapetenţă, greaţă, vărsături, hepato-splenomegalie. Renal: oligurie, albuminurie, azotemie. La sfârşitul acestei faze (de leptospiremie) care durează 5-6 zile apare şi sindromul meningean.

După o perioadă de acalmie de 1-3 zile urmează perioada de stare (organică) a

bolii, când apar:

- icterul sclerotegumentar;
- leziunea renală se accentuează, instalându-se insuficienţa renală acută; oligurie (chiar anurie), albuminurie (2-3 g/l), cilindrurie, azotemie;
- sindromul hemoragic cu epistaxis, gingivoragii, purpură, hemoptizii, hemoragii în suprarenale şi meningiene.

Sindromul meningean este accentuat.

Forma meningiană apare cel mai adesea la îngrijitorii de porci („meningita tinerilor porcari") fiind cauzată de *L. pomona* şi de alte tipuri. Se manifestă ca o meningită seroasă acută cu l.c.r. clar sau xantocrom cu pleiocitoză de câteva sute elemente/mm^3 (mai rar câteva mii), formate din limfocite şi mononucleare şi hiperalbuminorahie moderată.

Complicaţii:

- *Oculare*: iridociclita, nevrite (rar).
- *Neurologice*: encefalita, encefalomielita, nevrite.

La gravide leptospiroza duce, de obicei, la avort.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe:

- date *epidemiologice* (contactul cu animalele bolnave şi îmbăierea în lacuri, râuri sau ape contaminate);
- date *clinice* (asocierea de sindroame: febril, algic, cutaneo-mucos, meningean, hepatic şi renal);
- *examene de laborator*.

Investigaţii de orientare (nespecifice):

- VSH accelerată: 50-80 mm/oră;
- leucocitoză, cu polinucleoză neutrofilă;
- examenul de urină: albuminurie, hematurie, leucociturie, cilindrurie;
- hiperazotemie;
- probe hepatice: TGP crescut de 2-5 ori valoarea normală, hiperbilirubinemie directă: 50-150 g/l şi peste;
- l.c.r.: clar sau xantocrom cu 20-300 elemente/mm^3, glicorahie şi clorurorahie în limite normale.

Investigaţii specifice

Bacteriologice:

- evidenţierea leptospirei în sânge, urină, l.c.r., între lamă şi lamelă, la microscop cu contrast de fază (câmp întunecat);
- cultivarea leptospirei (medii Fletcher sau Korthoff) din sânge (în primele 5-6 zile de boală), din l.c.r. şi din urină în a 2-a săptămână de boală.

Examene serologice:

- reacţia de aglutinare-liză (RAL) este cea mai sensibilă şi specifică de tip; titrul semnificativ pentru diagnostic este 1/400 care creşte în dinamică la 1/10.000 – 1/30.000;
- reacţia de fixare a complementului (RFC) cu antigen Patoc (provenit de

la o tulpină de *L. biflexa*) este specifică de grup şi indică infecţia recentă (anticorpi tranzitori), titrul semnificativ începe de la 1/16.

Diagnosticul diferenţial se face în funcţie de forma clinică de boală:

- în formele anicterice sau înainte de apariţia icterului trebuie excluse: viroze respiratorii, RAA, septicemii, febra tifoidă, rickettsioze, bruceloza, febra recurentă, mononucleoza infecţioasă, trichineloza, colecistita, bolile eruptive;
- în formele icterice se face cu: hepatita virală (creşte TGP), angiocolita, ictere hemolitice, obstructive etc.;
- în forma meningitică cu meningitele virale, meningita tuberculoasă.

Prognostic. În formele anicterice vindecarea este obişnuită, dar în cele icterice şi îndeosebi în leptospiroza icterohemoragică letalitatea este mare. Moartea survine prin insuficienţă hepato-renală.

Tratament. Bolnavii sunt internaţi în spital în condiţii de izolare iar formele severe în secţii de terapie intensivă.

Tratamentul etiologic se face cu: *penicilina G* - 2-4 milioane U.I./zi - în formele medii; 4-6 milioane U.I./zi în cele grave, pe o durată de 7 zile, sau cu *ampicilină* (3-4 g/zi).

Antibioticoterapia este eficientă numai când este instituită în primele 3-4 zile de boală (perioada de leptospiremie); după a 6-a zi, nu mai este eficace.

Terapia patogenică: soluţii de glucoză, vitamine din grupul B, vitamina C şi K, insulină.

În insuficienţa renală acută se recurge la diuretice: manitol 20%, furosemid (200-400 mg/zi) pe cale i.v. şi la soluţie glucozată hipertonă. Dacă bolnavul nu-şi reia diureza sau ureea depăşeşte 400 mg/dl se recurge la hemodializă sau la dializă peritoneală.

Tratamentul dietetic are ca obiectiv protejarea ficatului şi rinichiului.

VI.2. BRUCELOZA

Bruceloza este o antropozoonoză determinată de bacterii din genul *Brucella*, caracterizată printr-un tablou clinic proteiform cu febră neregulată, mio-artralgii, transpiraţii, cu evoluţie acută sau cronică, cu numeroase recidive.

Deşi existentă de multă vreme în bazinul mediteranean, boala a fost descrisă pentru prima dată de Marston, iar agentul etiologic a fost izolat în 1886 de catre Bruce.

În România, primele cazuri de bruceloză bovină au fost raportate după anul 1920, în urma importului de bovine infectate cu *Brucella abortus*. Primele cazuri de bruceloză umană au fost diagnosticate în 1932.

Etiologie. Brucelele sunt cocobacili mici, Gram negativ, cu o lungime de

0,4-3 μm, polimorfi, imobili, nesporulaţi şi cultivă pe medii speciale (mediul Castaneda); sunt distruse în 10 minute la 60˚C sau prin pasteurizare, radiaţii ionizante, dezinfectante obişnuite, fiind foarte rezistente în mediul extern.

Genul Brucella cuprinde 6 specii, cu mai multe serotipuri, care pot trece de la un animal la altul. Brucelele patogene pentru om sunt: *Brucella melitensis* (de la capre şi oi), *B.abortus* (la bovine), *B.suis* (la porcine), *B.canis* (la câine).

Din punct de vedere antigenic, brucelele au o structură comună, reprezentată de antigenele A şi M şi de un complex lipopolizaharidic asemănător endotoxinei bacililor Gram negativ, cu care dă reacţii serologice încrucişate.

Epidemiologie. Bruceloza este răspândită pe tot globul şi mai ales în bazinul mediteranean, Peninsula arabică, India, Mexic, America Centrală şi de Sud.

Bruceloza la animale evoluează ca o infecţie cronică genitală, a cărei expresie clinică dominantă este avortul şi sterilitatea. Animalele bolnave elimină brucele prin secreţii vaginale şi placentă, sânge, urină şi lapte.

Transmiterea la om se realizează prin:

- *contactul direct* cu animalele bolnave şi secreţiile acestora la nivelul unor soluţii de continuitate (60% din cazuri) sau al mucoaselor (conjunctivală, prin autoinocularea accidentală cu vaccinuri vii de Brucella), mai ales la persoanele cu risc: fermieri, îngrijitori de animale, medici veterinari (boală profesională).
- *contact indirect* (25% din cazuri), predominant pe *cale digestivă*, (prin consum de lapte sau produse din lapte nepasteurizat) sau pe *cale respiratorie* (prin aerosoli, in abatoare).

Transmiterea interumană este extrem de rară, prin transfuzii de sânge proaspăt provenit de la persoane cu bruceloză cronică.

Patogenie. In patogenia brucelozei intervin trei mecanisme principale:

- reacţii inflamatorii de tip granulomatos;
- fenomene de sensibilizare de tip întârziat;
- fenomene toxice datorate endotoxinei bruceloase.

După pătrunderea în organismul uman pe cale digestivă, cutanată sau respiratorie, brucelele trec în sânge **(*bacteriemie primară*)**, unde sunt fagocitate de polinuclearele neutrofile şi, ulterior, în ţesutul reticulo-endotelial din splină, ficat, ganglioni limfatici, măduva osoasă şi rinichi. Fiind germeni facultativ intracelulari, brucelele pot supravieţui şi chiar multiplica în fagocite. Multiplicarea brucelelor în macrofage stimulează intervenţia ***imunităţii mediate celular***, prin intermediul limfocitelor T specifice şi a secreţiei de citokine pentru activarea mecanismelor bactericide ale macrofagelor. Concomitent, apar fenomene de ***hipersensibilitate de tip întârziat*** la antigenele brucelelor, cu formarea de granuloame tisulare care limitează răspândirea brucelelor în organism. În condiţii de scădere a rezistenţei organismului, de la nivelul granuloamelor se pot produce noi diseminări hematogene **(*bacteriemie secundară, terţiară*)** cu localizarea brucelelor în coloana vertebrală, oase lungi, testicul, endocard, sistem nervos central, plămâni şi rinichi.

Prin acţiunea bactericidă a serului asupra brucelelor, este eliberată în sânge ***endotoxină bruceloasă*** (factorul major de virulenţă al brucelelor), responsabilă de apariţia unor fenomene toxice generale (chiar şoc endotoxinic).

Răspunsul imun umoral în bruceloză se caracterizează prin apariţia iniţială a anticorpilor IgM şi apoi, la 7-14 zile, a anticorpilor IgG, cu creşterea ulterioară continuă a celor două tipuri de imunoglobuline, în special a IgG.

În caz de vindecare, titrul anticorpilor IgG scade până la dispariţie în câteva luni, în timp ce anticorpii IgM pot persista în ser, la niveluri scăzute, mai mulţi ani după infecţia acută. Persistenţa anticorpilor IgG sau o nouă creştere a titrului acestora demonstrează apariţia de recăderi sau infecţie cronică.

Tablou clinic

Perioada de incubaţie este în medie de 10-14 zile (cu limite între 5 zile şi câteva luni).

Debutul este brusc sau insidios, cu febră, frisoane, cefalee, astenie, artromialgii, adenopatii, transpiraţii nocturne abundente, cu o durată de 1-4 săptămâni.

Perioada de stare are o simptomatologie proteiformă ("boala cu o sută de feţe") şi se caracterizează prin:

- Febră, cu aspecte diferite: ondulant (hipertermie 10-20 zile şi apirexie 8-12 zile), remitent (septicemic), intermitent (pseudomalaric), neregulat ("febra nebună"). Ea poate dura câteva luni sau ani, fiind bine tolerată.
- Sindromul sudoroalgic care asociază transpiraţii abundente nocturne, cu miros caracteristic şi dureri musculare, articulare, osoase, tendinoase, migratorii.
- Afectare digestivă: dureri abdominale, inapetenţă, greţuri, constipaţie, splenomegalie, hepatomegalie, subicter.
- Simptomele neuropsihice, adesea dominante: anxietate, apatie, depresie, iritabilitate, iar în formele toxice - somnolenţă, halucinaţii şi delir.
- Simptomatologie cardio-vasculară: zgomote cardiace asurzite, hipotensiune arterială şi bradicardie relativă.
- Erupţii cutanate de tip lenticular, papulos sau urticarian.
- Adenopatii cu localizare predominant cervicală şi axilară.
- Amenoree, scăderea libidoului.

Forme clinice

Acută (descrisă).

Subacută – la pacienţii cu recăderi, datorită tratamentului incomplete sau parţial.

Cronică (bruceloza cronică) este secundară stadiului acut sau subacut, are o durată de până la 25 ani şi se caracterizează prin manifestări clinice polimorfe, nespecifice: stare subfebrilă prelungită de săptămâni, luni sau ani, astenie, cefalee, artralgii, transpiraţii, splenomegalie, simptome neuropsihice. Deoarece debutul simptomatologiei în bruceloză poate fi insidios, uneori este dificil de diferenţiat o formă acută de una cronică. Unii pacienţi prezintă o stare prelungită de astenie,

depresie, fără substrat organic, asemănătoare sindromului de oboseală cronică, denumit altădată sindrom postbrucelozic.

În afara formelor clinice clasice (acută, subacută, cronică) se descriu şi forme clinice particulare. Acestea pot fi benigne şi maligne.

Formele benigne de bruceloză, majoritare, cuprind forma inaparentă (subclinică sau latentă), care apare mai ales la personalul din sectorul zootehnic şi forma frustă cu tablou clinic pseudogripal sau dispeptic.

Formele maligne de boală pot fi precoce (supraacută), cu aspectul unei febre tifoide ataxoadinamice (tifoză melitococică) sau tardive, cu evoluţie severă prin localizările multiple (endocardice, hepatice, splenice, renale).

Complicaţii:

- *Hepatita bruceloasă,* cu aspect de hepatită granulomatoasă, însoţită uneori de icter, cu creşterea moderată a ALT şi mai evidentă a fosfatazei alcaline.
- Rar colecistite, pancreatite, peritonite, asociate sau nu hepatitei.
- *Osteoarticulare* (10-85% din cazuri) sunt cele mai frecvente complicaţii ale brucelozei şi includ artrite monoarticulare, spondilite (predominant lombare), osteomielite, tenosinovite şi bursite.
- *Afectarea sistemului nervos central (neurobruceloză*) include meningita acută sau cronică, encefalita, meningoencefalita, hemoragii subarahnoidiene, neuropatii periferice, rar sindrom Guillain-Barré, abcese intracerebrale sau epidurale şi psihoze.
- *Cardio-vasculare*: endocardită ulcerovegetantă (predominant pe valva aortică), miocardite şi pericardite.
- *Pulmonare*: bronşită, pneumonii, bronhopneumonie, abcese pulmonare, pleurezie, leziuni miliare (ftizia melitococică), limfoadenopatie hilară.
- *Oculare*: uveite, nevrite optice, edem papilar.
- *Afectarea genito-urinară* (rară): orhiepididimită unilaterală, anexită, nefrită interstiţială, glomerulonefrită exudativă, pielonefrită şi abces renal.
- *Cutanate* (5% din cazuri), tranzitorii: eritem nodos, erupţii papuloase, peteşiale, purpurice, rash, leziuni ulcerative, vasculite cutanate.
- *Hematologice* sunt rare şi includ anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, anemie hemolitică.

La gravide, bruceloza umană poate duce la avort, dar frecvenţa acestuia nu este mai mare decât în alte infecţii bacteriene, deoarece, spre deosebire de animale, placenta umană nu conţine eritrol care să favorizeze localizarea preferenţială şi multiplicarea brucelelor.

Evoluţie. Evoluţia şi durata brucelozei depind de forma clinică şi de momentul instituirii tratamentului antibiotic.

În general, forma acută are o durată de 1-3 luni, forma subacută durează 4-12 luni, iar cea cronică peste 1 an (ani sau zeci de ani). Vindecarea se instalează în majoritatea cazurilor (90-95%), indiferent de stadiu, spontan sau consecutiv tratamentului antibiotic, cu sau fără sechele, în strânsă corelaţie şi cu intervenţia fenomenelor

imunologice. Durata şi nivelul imunităţii, în general mai scăzute în bruceloză comparativ cu cea produsă de alţi germeni, favorizează tendinţa la recidive şi posibilitatea apariţiei de reinfecţie după vindecare. Proporţia sechelelor, consecutive determinărilor viscerale şi tisulare, este de aproximativ 10%, fiind reprezentate de artroze, ciroze hepatice, atrofie testiculară cu sterilitate, paraplegii sau parapareze, tulburări postencefalitice cu spasme sau ticuri, nevrite, hipoacuzie până la surditate, diminuarea acuităţii vizuale etc.

Mortalitatea în bruceloza netratată este în medie de 2-6%, fiind mai crescută în infecţia cu *B. melitensis* (5-10%). Moartea poate surveni în 5-20 zile în formele maligne supraacute (prin comă sau insuficienţă de organ).

Instituirea cât mai precoce a tratamentului etiologic scurtează evoluţia bolii la 3-4 săptămâni până la 3 luni, decesele survenind extrem de rar.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice, epidemiologice şi de laborator.

Datele clinice sugestive, dar nepatognomonice pentru bruceloză, sunt febra ridicată, prelungită, neregulată sau ondulantă, relativ bine tolerată, însoţită de transpiraţii profuze, poliadenopatie, manifestări osteo-articulare, viscerale (hepato-splenomegalie).

Datele epidemiologice importante pentru diagnostic sunt reprezentate de profesiune (îngrijitori de animale, zootehnicieni, veterinari) sau apariţia bolii la adulţi din mediul rural, proveniţi din regiuni cu endemie brucelozică, contacte cu animalul bolnav sau consumator de produse lactate neprelucrate termic, în sezon favorabil (martie-iunie).

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul bacteriologic, cel mai important în bruceloză, se bazează pe izolarea brucelelor prin culturi din sângele venos, aspirat de măduva osoasă, aspirat ganglionar, exudate din diferite localizări, mai rar urină, LCR, lichid seminal, resturi placentare şi prin inoculări la animale sau pe oul embrionat.

Hemoculturile sunt pozitive în formele acute şi subacute de boală şi excepţional în bruceloza cronică. Mai nou se utilizează tehnici rapide de izolare (Bactec) şi tehnici de concentrare-liză care detectează bacteria chiar în concentraţii reduse. Rezultatele preliminare ale studiilor de biologie moleculară (PCR) par promiţătoare pentru diagnosticul rapid al brucelozei.

Diagnosticul serologic. În absenţa confirmării bacteriologice se utilizează teste serologice, care permit însă stabilirea unui diagnostic prezumtiv de bruceloză. Se folosesc următoarele teste serologice:

Testul de aglutinare lentă sau reacţia Wright pune în evidenţă prezenţa în ser a anticorpilor IgM şi IgG. Reacţia devine pozitivă din prima săptămână de boală (titrul minim care se ia în consideraţie pentru diagnostic este 1/100), atinge maximum la sfârşitul celei de a doua săptămâni (când titrul variază între 1/400-1/25000) şi rămâne ridicat timp de câteva luni. Reacţia are valoare mai mare dacă titrul creşte în dinamică de cel puţin 4 ori.

În faza subacută titrul scade la 1/200-1/100, iar în bruceloza cronică la

1/50-1/25.

Pentru diferenţierea unei infecţii acute (cu Ac IgM) de o infecţie subacută sau cronică (cu Ac IgG) se utilizează metode de inactivare chimică (cu 2-mercaptoetanol) a anticorpilor IgM. Dacă într-o reacţie Wright pozitivă, titrul de anticorpi se reduce mult după tratare cu 2-mercaptoetanol, înseamnă că erau de tip IgM, deci infecţie acută, iar dacă titrul rămâne ridicat, înseamnă prezenţa în ser a anticorpilor de tip IgG, deci infecţie cronică sau subacută. În unele situaţii, în infecţia acută, pe lângă Ac IgM cu titru crescut, sunt prezenţi şi Ac IgG. Scăderea în timp a anticorpilor IgG este predictivă pentru un răspuns bun la tratament, în timp ce o nouă creştere a titrului acestora semnifică o recădere bacteriologică. Reacţii fals pozitive pot apare în malarie, tuberculoză, tifos exantematic, tularemie, holeră, yersinioză.

Testul de aglutinare pe lamă cu antigen acid tamponat şi colorat cu roz bengal este o reacţie specifică, sensibilă şi rapidă şi evidenţiază anticorpi IgM şi IgG, fiind utilă în investigaţii de teren.

Testul de aglutinare rapidă pe lamă (Huddleson) cu antigen specific oferă doar date orientative, fiind indicat în studii epidemiologice de teren.

Testul Coombs (aglutinare indirectă cu globulină antiumană preparată pe iepure) evidenţiază toate cele trei tipuri de imunoglobuline, fără a le putea diferenţia.

Reacţia de fixare a complementului este pozitivă în toate stadiile de boală, atâta timp cât germenul este prezent în organism. Este utilă în stadiul cronic când reacţia Wright este negativă în 12-50% din cazuri. Titrul semnificativ pentru diagnostic este de 1/8.

Testul imunofluorescenţei indirecte este mai sensibil şi mai specific decât testele precedente. În faza acută titrul variază între 1/12000-1/900000, iar în cea cronică, între 1/400-1/1300.

Testul radioimun şi testul imunoenzimatic (ELISA) permite detectarea diferenţiată a celor 3 tipuri de anticorpi, fiind cele mai sensibile şi fidele teste pentru diagnosticul formelor clinice de bruceloză, inclusiv în cazurile în care celelalte teste serologice rămân negative.Titruri mari de anticorpi IgM indică o bruceloză acută, în timp ce titruri crescute de anticorpi IgG şi IgA pledează pentru o infecţie cronică.

Testele de precipitare (imunodifuzia în gel prin contraimunoelectroforeză sunt metode utile, specifice şi sensibile, dar mai puţin folosite pentru diagnosticul brucelozei.

Leucograma evidenţiază un număr de leucocite normal sau leucopenie cu limfocitoză relativă, rareori leucocitoză peste 10000/mmc.

VSH este uşor crescută în bruceloza acută şi normală în cea cronică.

Diagnosticul diferenţial. Polimorfismul tabloului clinic şi similitudinea brucelozei cu foarte multe boli fac ca diagnosticul diferenţial al determinărilor viscerale sau tisulare să devină nelimitat, extinzându-se în cea mai mare parte a patologiei. Sindromul febril prelungit din bruceloză trebuie diferenţiat de febra tifoidă (tifoza melitococică), tuberculoza, septicemia, malaria, leptospiroza, endocardita subacută, boala Hodgkin, supuraţii profunde, neoplasme (stomac, ficat, plămân).

Artralgiile, însoţite sau nu de tumefieri articulare, pot pune probleme de diagnostic diferenţial cu reumatismul articular acut, artritele infecţioase (din infecţiile

de focar) sau secundare din scarlatină, erizipel, infecţii pneumococice, meningococice, febră tifoidă, septicemii etc.), boala Still, sifilis secundar. Artrita sacro-iliacă trebuie diferenţiată de spondilite, spondiloze lombare, spondilistezis, hernii de disc, sacralizarea vertebrei L5.

Diagnosticul diferenţial al mialgiilor se face cu dermatomiozita, mialgia epidemică, leptospiroza. Când adenopatiile domină tabloul clinic, se impune diferenţierea de boala Hodgkin, tularemia, mononucleoza infecţioasă, TBC ganglionar, hemopatii maligne, sifilis terţiar, sarcoidoză etc.

În neurobruceloză, diagnosticul diferenţial se face cu meningita tuberculoasă, meningococică, encefalite, parkinsonismul postencefalitic, mielite difuze, polinevrite, scleroza multiplă, tumori medulare, poliradiculonevrită, psihonevroze etc.

Determinările oculare trebuie diferenţiate de iridociclitele banale, keratita luetică, panuveita tuberculoasă etc.

Orhiepididimita bruceloasă se diferenţiază de cea tuberculoasă.

Tratament. Tratamentul antimicrobian atenuează simptomatologia, scurtează evoluţia bolii şi reduce incidenţa complicaţiilor. Este indicat în formele acute, subacute şi în perioadele de acutizare ale brucelozei cronice.

Datorită persistenţei intracelulare îndelungate a brucelelor, sterilizarea organismului cu antibiotice este dificilă, cu o frecvenţă crescută a recăderilor, motiv pentru care antibioticele trebuie administrate în asociere şi pe o durată de timp suficient de lungă.

Cea mai adecvată schemă terapeutică a fost multă vreme asocierea tetraciclinei, 2-3 g/24 ore (în 4 prize, timp de 6 săptămâni) cu streptomicină (1 g/24 ore, pentru primele trei săptămâni).

Din 1986, OMS a recomandat asocierea doxiciclinei (200 mg/zi) cu rifampicina (600-900 mg/zi) timp de cel puţin 6 săptămâni. Studiile ulterioare cu doxiciclină şi streptomicină au demonstrat o eficacitate comparabilă cu a schemei OMS, în special în cazurile cu spondilită.

CMI-ul şi CMB-ul scăzute ale fluorochinolonelor faţă de brucele au inclus în ultimii ani aceste substanţe antimicrobiene (ciprofloxacina 1 g/zi, în două prize) în schemele terapeutice ale brucelozei, dar numai în asociere cu rifampicina (timp de 6 săptămâni).

La copiii în vârstă de peste 8 ani se recomandă asocierea de doxiciclină (5 mg/kgc/zi) sau oxitetraciclină (30 mg/kgc/zi) timp de 3 săptămâni cu gentamicină (5 mg/kgc/zi) în primele 5 zile de tratament.

La copiii cu vârsta sub 8 ani se indică asocierea de cotrimoxazol (3-4 săptămâni) cu gentamicină (timp de 5-10 zile).

La gravide şi la pacienţii sensibilizaţi la tetraciclină se utilizează cotrimoxazol în monoterapie sau în asociere cu rifampicină sau gentamicină.

Complicaţiile meningiene şi endocardice trebuie tratate cu doxiciclină în asociere cu rifampicină sau cotrimoxazol sau ambele (triterapie) pe o durată de mai multe luni în funcţie de răspunsul clinic.

În spondilite se recomandă una din schemele terapeutice amintite (doxiciclină

+ aminoglicozid, rifampicină + doxiciclină/ciprofloxacină/cotrimoxazol) administrate timp de 6-12 săptămâni. Unii autori recomandă după 6 săptămâni de tratament cu schema standard, continuarea terapiei până la 2-4 luni cu doze mai mici de doxiciclină (100 mg/zi) cu scopul de a preveni recăderile.

Corticosteroizii pe durată scurtă (3-5 zile) în asociere cu terapia antibiotică, sunt indicaţi în formele severe de boală, în special în neurobruceloză.

Tratamentul chirurgical, alături de cel etiologic, este indicat în abcesele viscerale sau vertebrale şi în unele cazuri de endocardită sau splenomegalie accentuată cu trombopenie (splenectomie).

Tratamentul simptomatic se face cu sedative şi antiinflamatoare nesteroidiene.

Un aport suplimentar de vitamine şi preparate de fier sunt utile.

Profilaxie. În România, bruceloza este o boală de declarare obligatorie nominală, precum şi de internare şi tratament obligatoriu în formele acute şi perioadele de acutizare ale formei cronice. După izolarea bolnavului în spital, se va proceda la dezinfecţia excretelor, dezinfecţia curentă şi terminală. Măsurile generale de profilaxie constau în suprimarea rezervorului de infecţie animal şi imunizarea activă a animalelor. Măsurile individuale de profilaxie umană constau în măsuri de protecţie sanitară şi de igienă individuală şi de educaţie pentru sănătate a personalului cu risc profesional; controlul serologic periodic al persoanelor expuse; consumul laptelui şi al produselor lactate numai după fierbere sau pasteurizare.

VI.3. ANTRAXUL

Antraxul este o boală infecţioasă acută, determinată de *Bacillus anthracis***,** transmisă de la animale la om (zooantroponoză), caracterizată clinic prin două forme: cutanată şi viscerală.

Denumirea bolii provine din limba greacă, antrakis = cărbune.

Antraxul este prima boală umană şi animală la care s-a demonstrat etiologia microbiană (Devaine, 1850), studiul acestora stând la baza teoriei microbiologice (Pasteur, 1870 şi Koch, 1876) şi a preparării primului vaccin antimicrobian (Pasteur, 1881).

Etiologie. *B.anthracis* este un bacil Gram pozitiv, de dimensiuni mari (3-8 μm), sub formă de bastonaş, imobil, aerob, dispus izolat sau în lanţuri scurte. Cultivă pe medii uzuale (nutrient sau agar-sânge) pe care coloniile realizează un aspect caracteristic de „cap de meduză".

In vivo şi în anumite condiţii de cultură, formele virulente formează o capsulă cu acţiune antifagocitară. În condiţii nefavorabile dezvoltă spori foarte rezistenţi în natură (ani de zile).

B. anthracis este sensibil la Penicilină G, doxiciclină, ciprofloxacină, amoxicilină, rifampicină, claritromicină, clindamicină, vancomicină, cloramfenicol şi are sensibilitate intermediară la eritromicină, azitromicină, ceftriaxonă.

Patogenie. Virulenţa bacilului cărbunos este determinată de prezenţa a doi factori:

- Capsula formată din acid poly-D-glutamic, cu acţiuni antifagocitare;
- Complex toxinic care acţionează la nivelul macrofagelor şi include trei componente cu acţiune nocivă doar când acţionează combinat şi nu izolat:
  - Factorul edemaţiant care determină creşterea intracelulară de AMP ciclic şi inhibă astfel acţiunea antifagocitară a PMN;
  - Factorul letal cu efect citotoxic asupra macrofagelor;
  - Antigenul protector este o proteină comună de transport pentru ceilalţi doi factori, care facilitează acţiunea acestora la nivelul celulelor. Antigenul protector se ataşează de receptorul de suprafaţă al macrofagelor şi se fixează de celelalte două toxine printr-o proteină (PA63) formând un complex care pătrunde intracelular printr-un fenomen de endocitoză mediat de receptor. Prin acţiunea citolitică a factorului letal se produce moartea macrofagelor, cu eliberarea de citokine (TNF şi interleukina 1) care vor declanşa coagularea intravasculară diseminată, instalarea şocului septic şi apariţia edemelor.
  - Sporii pătrunşi în organism prin leziuni tegumentare sau la nivelul mucoasei respiratorii sau intestinale germinează şi dau naştere formelor vegetative care se multiplică şi produc complexul toxinic.

Leziunile locale rezultă din acţiunea toxinei asupra ţesuturilor din jur cu producerea de necroză tisulară. Toxina şi/sau microorganismele pot fi diseminate pe cale vasculară cu apariţia de bacteriemie, semne de toxicitate sau simptome sistemice sau pe cale limfatică cu producerea de limfangită şi limfadenopatii.

În antraxul pulmonar, multiplicarea germenilor nu se realizează în plămân, ci la nivelul ganglionilor limfatici mediastinali unde sporii sunt transportaţi de către macrofagele alveolare.

Epidemiologie. Boala are o largă răspândire pe glob. Incidenţa este mare în zonele tropicale şi subtropicale, cu izbucniri epizootice în Africa, Asia, sudul Europei, Australia, America de Sud, ultima epidemie fiind descrisă în Zimbabwe între 1979 şi 1985, cu peste 10.000 de cazuri.

Sursa de infecţie: animale domestice (ovine, caprine, bovine, equine, porcine) sau ierbivore sălbatice bolnave.

Căile de transmitere:

- Cutanată – contact direct cu germenul sub formă vegetativă de la animalul bolnav la nivelul unei soluţii de continuitate;
- Respiratorie – inhalarea de spori în timpul prelucrării industriale a produselor provenite de la animale bolnave (lână, piele, oase);
- Digestivă – prin ingestia de carne sau lapte contaminat (cu spori sau forme vegetative).

Receptivitatea este generală, dar forma clinică depinde de tulpină şi de

poarta de intrare.

Imunitatea este specifică (postinfecţioasă sau după vaccinare).

Tablou clinic

Antraxul cutanat

- este cea mai frecventă formă de boală (95%);
- se localizează de obicei la nivelul feţei, gâtului, membrelor superioare, rar - trunchi, membre inferioare, exclusiv - nas, barbă, scalp.
  Incubaţia = 3-10 zile (media 5 zile).
- *pustula malignă* - evoluează în mai multe stadii:
  - papula la locul inoculării (soluţii de continuitate) de dimensiuni mici, nedureroasă, pruriginoasă;
  - vezicula cu conţinut sero-sanguinolent care se rupe spontan sau prin grataj,
  - escară caracteristică necrotică, neagră, care se înconjoară după câteva zile de
  - inel de vezicule (coroana Chaussier) de 4-6 cm; veziculele se transformă în cruste care se unesc cu escara centrală realizând extinderea centrifugă a leziunii;
  - crusta în ansamblu este înconjurată de edem gelatinos, nedurereos, fără congestie sau limfangită;
  - adenopatie regională dureroasă;
  - fenomenele sistemice se asociază în 30% din cazuri;
  - evoluţie autolimitantă în 10 zile (crusta se usucă şi se separă de ţesuturile vecine, lăsând o cicatrice permanentă);
  - antibioticele nu modifică progresia naturală a leziunii, dar pot diminua sau împiedica dezvoltarea edemului şi a fenomenelor sistemice.
- *edemul malign:*
  - formă gravă;
  - edem masiv, deformant care se poate extinde în regiunea cervicală şi determină asfixie prin edem glotic;
  - escara este discretă sau absentă;
  - fenomenele generale sunt severe: febră, frisoane, stare toxică;
  - evoluţie letală în 20% din cazurile netratate şi 1% la cei trataţi.
- *antraxul cutanat bulos* se caracterizează prin:
  - flictene cu conţinut sero-hemoragic;
  - evoluţie spre ulceraţie şi necroză, pe fond de edem întins.

Antraxul visceral

- *antraxul pulmonar*:
  - rar (5% din cazurile de antrax);
  - cea mai severă formă de boală;
  - caracter profesional (la lânari prin inhalare de aerosoli);

- incubaţia este de 3-5 zile;
- evoluţie bifazică:
    i. iniţial fenomene pseudogripale: febră, mialgii, tuse seacă, astenie care se ameliorează în 2-4 zile;
    ii. a doua fază: sindrom de detresă respiratorie acută (febră, raluri crepitante discrete, semne de pleurezie, şoc), edem subcutanat toracic şi cervical.
- examen radiologic pulmonar: lărgirea mediastinului cu/fără pleurezie;
- hemoculturi pozitive;
- deces în 24-48 ore.

– *antraxul gastrointestinal:*
- apare prin ingestia de alimente contaminate;
- incubaţie de 2-5 zile.
- două forme clinice:
    - *intestinal*, care debutează cu febră, anorexie, greţuri, vărsături, ulterior cu aspect de enterocolită hemoragică, abdomen acut sau pseudoholeric, frecvent cu evoluţie severă, cu şoc şi deces în 2-5 zile;
    - *orofaringian* cu febră, disfagie, edem şi ulceraţii la nivelul amigdalelor şi peretelui posterior al faringelui, limfadenopatie regională, uneori cu progresie spre sepsis, şoc septic şi deces.

– *meningita cărbunoasă*:
- Survine rar (5%), ca manifestare izolată sau poate complica orice altă formă clinică de antrax;
- LCR este hemoragic,
- Evoluţia este severă, frecvent letală în 2-3 zile.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe:

Date epidemiologice: contact cu animale bolnave sau produse contaminate, context profesional (veterinari, agricultori, tăbăcari, ciobani).

Date clinice: veziculă sau flictenă pruriginoasă, nedureroasă, pe fond de edem gelatinos;

Date de laborator:

– Examen microscopic direct, utilizând coloraţia Gram sau cu anticorpi imunofluorescenţi, al lichidului vezicular, al sângelui, LCR, lichidului de vărsătură, lichidului pleural, scaunului;
– Culturi din lichidul vezicular, sânge (hemocultura se practică în toate formele de boală), LCR;
– Examene imunocitochimice - identifică bacilul în culturile de ţesuturi recoltate la necropsie prin utilizarea de anticorpi monoclonali (faţă de polizaharidul peretelui celular);
– Examene serologice (ELISA) ce evidenţiază anticorpii antitoxici cu un titru sugestiv pentru diagnostic de 1:32 sau o creştere de 4 ori a

titrului în serul de convalescent;
- Reacţia de termoprecipitare (Ascoli-Cornelson-Toma) constă în formarea unui inel opalescent la interfaţa dintre mixtura ce conţine macerat de crustă sau lichid de edem şi serul anticărbunos;
- Radiografia pulmonară - lărgirea mediastinului în antraxul pulmonar;
- Leucocitoză cu polinucleoză în formele severe de boală.

Diagnostic diferenţial:
- Antraxul cutanat: edem Quincke, abces dentar, leziuni stafilococice, leishmaniaza cutanată, herpes zooster, înţepături de insecte.
- Antraxul gastrointestinal: toxiinfecţia alimentară, abdomen acut, dizenteria, yersinioza.
- Antraxul pulmonar: alte pneumopatii.
- Antraxul meningian: meningita tuberculoasă, meningita cu Listeria, hemoragia meningiană.

Tratament. Penicilina a reprezentat antibioticul de elecţie în tratamentul antraxului.

Inducerea rezistenţei la penicilină în timpul războiului rece, cu scopul utilizării ca armă biologică, precum şi demonstrarea producerii unei cefalosporinaze constitutive de către unele tulpini sălbatice (cu rezistenţă rară la penicilină) a făcut ca, astăzi, terapia de primointenţie a antraxului să fie reprezentată de fluorochinolone. În cazul confirmării sensibilităţii la penicilină se recomandă însă remanierea terapiei cu o penicilină (Penicilina G, Penicilina V, Ampicilină, Amoxicilină).

Ca alternativă se pot utiliza: doxiciclina, minociclina, eritromicina, clindamicina, vancomicina şi cloramfenicol. Cotrimoxazolul nu este activ, iar cefalosporinele de generaţia a III-a nu sunt recomandate.

Dozele recomandate sunt următoarele:
- Penicilina G - 600.000 ui im la 6 sau 8 ore
- Penicilina V - 500 mg x3/zi pe cale orală
- Doxiciclina -100 mg x3/zi pe cale orală
- Ciprofloxacina - 500 mg x 2/zi.

Durata tratamentului în antraxul cutanat necomplicat este de 7 zile.

În antraxul pulmonar se recomandă asocierea de ciprofloxacină/ rifampicină cu clindamicină sau vancomicină sau penicilină, timp de 60 de zile pentru protecţia împotriva posibilităţii unei germinări tardive a sporilor.

Tratamentul antraxului sistemic constă în administrarea de doze mari, i.v. de penicilină plus streptomicină sau fluorochinolone şi tetracicline (cu excepţia copiilor).

Pacienţii se spitalizează până la vindecarea clinică şi eliminarea crustei (care va fi incinerată după desprinderea spontană). Leziunile cărbunoase nu se excizează; se pot utiliza pansamente uscate. Utilizarea serului anticărbunos este rezervată cazurilor grave.

Profilaxie. Persoanele care au fost expuse pot fi imediat protejate prin administrarea profilactică de penicilină şi ulterior vaccinare.

Vaccinarea anticărbunoasă se recomandă pentru pacienţii cu risc crescut de expunere (veterinari şi personal militar) şi se realizează cu vaccin obţinut din culturi filtrate şi adsorbite, cu protecţie totală împotriva tulpinilor sălbatice, dar nu şi împotriva celor utilizate în atacurile bioteroriste. În prezent sunt în fază de studiu vaccinuri pe bază de ADN.

VI.4. MALARIA

Malaria afectează peste 300 milioane de persoane în întreaga lume şi peste 1 milion de persoane sunt afectate anual.

Malaria rămîne una din cele mai importante probleme globale de sănătate ale secolului 21, planurile de eradicare lovindu-se de dificultăţile regionale economice, de instabilitatea politică, de rezistenţa la insecticide a speciilor de *Plasmodium* şi de investiţiile insuficiente în descoperirea de noi medicamente.

Malaria a avut un impact răsunător în istoria umanităţii fiind responsabilă de evoluţia războaielor, de migrarea populaţiilor şi de dezvoltarea diferitelor naţiuni.

Speciile cele mai importante care infectează omul sunt:

- *Plasmodium vivax* – poate atinge 80% din totalul infecţiilor;
- *Plasmodium falciparum* – în general întâlnită la tropice;
- *Plasmodium malariae* – are o distribuţie sporadică;
- *Plasmodium ovale* – întâlnită mai ales în centrul Africii de vest.

Numărul cazurilor de malarie de import a crescut progresiv. Ţânţarii infectaţi pot ajunge în diferite zone geografice prin intermediul avionului.

Ciclul de viaţă şi morfologie

Vectorul pentru malarie este femela de ţânţar anofel.

- Odată cu prânzul de sânge al vectorului, ***sporozoiţii*** conţinuţi în glandele salivare sunt deversaţi în plaga înţepată;
- ***Sporozoiţii*** sunt transportaţi la ficat (via torentul sanguin), unde penetrează în hepatocite, cresc şi iniţiază ciclul *preeitrocitar* (primar exoeritrocitar);
- ***Sporozoiţii*** încep să se dividă; această ***schizogonie*** dă naştere unui număr mare de ***merozoiţi*** exoeritrocitari;
- După ce ***merozoiţii*** părăsesc ficatul, ei invadează hematiile, iniţiind astfel, ciclul *eritrocitar;*
- O ***schizogonie*** dormandă (secundară) poate rămâne în ficat rezultînd ***hipnozoiţii***; acest stadiu survine doar în cazul tulpinilor de *P. vivax* şi *P. ovale*;
- În hematii merozoiţii (sau tineri ***trofozoiţi***) sunt vacuolaţi, în formă de inel, ameboid şi uninucleat; pigmentul malaric este prezent în interiorul hematiei;
- Odată ce nucleul începe să se dividă, trofozoitul este denumit ***schizont în dezvoltare***;
- ***Schizontul matur*** conţine ***merozoiţi*** (al căror număr depinde de specie)

care vor fi eliberaţi în torentul sanguin;

- O parte din ***merozoiţi*** este distrusă de sistemul imun, iar alta invadează hematiile în care vor iniţia un nou ciclu al **schizogoniei *eritrocitare***;
- Unii merozoţi nu devin schizonţi, dar, se dezvoltă sub formă de gametociţi masculini şi feminini;
- Gametociţii, ingeraţi de ţânţari, se maturează în ***gameţi*** (în intestinul ţânţarului);
- Microgameţii masculini penetrează microgameţii feminini rezultînd un ***zigot***;
- Zigotul devine mobil şi este denumit ***ovokinet*** care secretă un perete gros transformîndu-se în ***ovochist***;
- În câteva zile până la 2 săptămâni, ovochistul se maturează cu formarea a sute de sporozoiţi: unii din ei ajung în glandele salivare.

Recrudescenţa este situaţia în care infecţia din hematii nu este eliminată şi numărul de hematii scade cu apariţia consecutivă a manifestărilor clinice.

Recurenţa sau adevărata recădere (survine doar în cursul infecţiei cu *P. vivax şi P. ovale*) este situaţia în care infecţia eritrocitară a fost eliminată, da, survine o nouă invazie a hematiilor de către hipnozoiţii din ficat.

Patogenie. Dezvoltarea parazitului în hematii determină anomalii ale metabolismului hemoglobinei cu formarea de pigment malaric şi, consecutiv, depleţia de Fe şi anemie.

Mecanismele anemiei sunt:

- Liza directă a eritrocitului ce survine în cursul ciclului de viaţă al parazitului;
- Distrucţia splenică a hematiilor;
- Liza autoimună a hematiilor;
- Diminuarea producţiei eritrocitare la nivelul măduvei osoase;
- Creşterea fragilităţii globulelor roşii.

Distrugerea unui număr mare de hematii şi eliberarea produşilor de metabolism în torentul sanguin precipită paroxismul din malarie.

Sindromul nefrotic, comun în infecţia cu *P. malariae*, poate fi rezultatul depunerii de complexe antigen-anticorp la nivel glomerular (în situaţia excesului de antigen întâlnit în infecţia cronică).

Ischemia cauzată de obstrucţia vaselor splenice, hepatice sau a măduvei osoase de către eritrocitele parazitare determină diferite simptome în funcţie de organul implicat.

Factorul de necroză tumorală alfa şi alte citokine pirogenice joacă un rol în reglarea densităţii parazitului la nivelul gazdei (malaria cerebrală este asociată cu un exces de tumor necrosis factor alfa).

Imunitate. Unele alterări genetice ale hematiilor conferă imunitate naturală la malarie: modificările suprafeţei eritrocitare interferă cu ataşarea şi invazia merozoiţilor, iar modificările hemoglobinei sau ale enzimelor intracelulare interferă cu creşterea

şi multiplicarea parazitului. Rezistenţa la infecţia cu *P. falciparum* este întîlnită la cei cu deficit de glucoză 6-fosfat dehidrogenază. Copiii în primul an de viaţă sunt relativ imuni la infecţia malarică (prezenţa unui procent mare de HbF).

Manifestări clinice

Perioada de incubaţie variază între 8 şi 40 zile, în funcţie de specie (tabelul 6.2). Uneori poate fi prelungită luni sau ani de zile.

- ***Paroxismul clasic***: stadiul de frisoane, febră şi transpiraţii; febra poate fi absentă în stadiile precoce ale infecţiei. Paroxismul începe cu frisoane – stadiul rece (cu durata de 1-2 ore) urmat de febră înaltă. În ultimele ore ale paroxismului temperatura corpului scade la valori normale sau subnormale. Periodicitatea ciclului ar putea să nu fie stabilită în cursul stadiilor precoce.
- ***Anemia***
- ***Splenomegalia***
- Alte simptome: letargie, vărsături, diaree, cefalee.

Tabel 6.2. *Caracteristici clinice ale diferitelor tipuri de malarie*

Caracteristici	***Pl. vivax***	***Pl. ovale***	***Pl. malariae***	***Pl. falciparum***
Incubaţie (zile)	10-17	10-17	18-40	08/11/12
Simptome prodromale *-Severitate* *-aspect iniţial al febrei*	 ++ neregulată, cotidiană	 + neregulată, cotidiană	 ++ Regulată, 72h	 + Continuă, remitentă, cotidiană
Periodicitate (ore)	48	48	72	36-48
Paroxism iniţial *-Severitate* *- durată aprox.(ore)*	 Moderată-severă 10	 Uşoară 10	 Moderată-severă 11	 Severă 16-36
Durata atacului primar netratat (spt)	3-8+	2-3	3-24	2-3
Durata infecţiei netratate	5-7 ani	12 luni	20 ani	6-17 uni
Anemia	++	+	++	++++
Implicarea SNC	+	+/-	+	++++
Sindrom nefrotic	+/-	+	++++	+
Recăderi	++	**Posibile**, dar de regulă recuperare spontană	**Nu**, dar există recrudescenţe pe termen lung	**Nu** recăderi pe termen lung

Complicaţii:

- ***Coagularea intravasculară diseminată*** - este asociată cu edem pulmonar, complicaţii cerebrale şi renale;
- ***Malaria cerebrală*** cel mai adesea în infecţia cu *P. falciparum*;
- Debutul este progresiv: dezorientare, violenţă, cefalee şi comă;
- Există şi situaţia debutului brusc, cu comă;
- Fără tratament pacientul decedează.
- ***Febra biliară remitentă*** – evoluează cu: dureri abdominale, greţuri, vărsături persistente cu bilă şi sânge, icter, hepatomegalie, diaree;
- ***Malaria algidă*** se manifestă prin: colaps circulator, hipotermie, puls rapid şi depresibil, paloare, tegumente reci şi umede, dureri abdominale, vărsături, diaree, crampe musculare. Datorită afectării glandelor suprarenale pacienţii care se recuperează dezvoltă semne similare celor din boala Addison.
- ***Febra biliară hemoglobinurică*** – se manifestă prin hemoglobinurie, consecinţa hemolizei intravasculare masive. Cel mai frecvent apare în infecţia cu *P. falciparum*.
- ***Insuficienţa renală acută*** – este o consecinţă a anoxiei renale şi a necrozei tubulare asociate sau nu cu febra biliară hemoglobinurică sau cu anemia hemolitică.

Factorii de prognostic negativ sunt: detresa respiratorie, afectarea conştientului, disfuncţia hepatică şi renală.

Diagnostic de laborator:

- Hemoleucograma evidenţiază: anemie, leucopenie/ocazional leucocitoză, şi, mai rar, eozinofilie şi trombocitopenie.
- Examene microbiologice:
  - Examenul frotiului sanguin sau examenul sângelui în picătură groasă (coloraţia Giemsa este cea preferată);
  - Alte metode utilizate sunt examenul fluorescent cu benzo-tiocarboxipurină care intensifică acizii nucleici; avantajele acestei metode alternative sunt rapiditatea colorării şi nivelul relativ scăzut de pregătire/experienţă necesar;
  - Detecţia antigenului *P. falciparum*;
  - Testul Dot blot;
  - Amplificare PCR: sensibilitate înaltă şi rapiditate.

Malaria este una din puţinele infecţii parazitare considerate a fi imediat ameninţătoare de viaţă, iar pacientul cu infecţie determinată de *P. falciparum* trebuie considerat urgenţă medicală datorită ratei crescute a mortalităţii.

Diagnostic:

- Malaria este asociată cu un istoric de călătorie într-o arie endemică, sau, mai rar, cu transfuzii recente sau dependenţă de droguri;
- Febră, frisoane, splenomegalie, anemie;
- Examen în picătură groasă şi frotiu sanguin pozitive.

Tabel 6.3. *Caracteristicile speciilor de Plasmodium*

Organism	Caracteristici
Plasmodium vivax (malaria benignă terţă)	➢ Ciclu de viaţă de 48-ore ➢ Tendinţă la infectarea celulelor tinere ➢ Hematii mari ➢ Inel delicat ➢ Schizontul matur conţine 12-24 merozoiţi
Plasmodium malariae (malaria quartă)	o Ciclu de 72-ore o Tendinţă la infectarea celulelor vârstnice o Dimensiuni normale ale hematiei o Inel gros o Schizontul matur conţine 6-12 merozoiţi
Plasmodium ovale	➢ Ciclu de 48 ore ➢ Infectează celulele tinere ➢ Hematii mari ➢ Schizontul matur conţine aprox. 8 merozoiţi
Plasmodium falciparum	• Ciclu de 36-48-ore • Infectează hematiile de orice vârstă (rezultă o infecţie severă) • Hematii de toate dimensiunile • Multiple inele/celule (în sângele periferic doar inele tinere, gametocite, şi, ocazional, schizonţi maturi) • gametocite în formă de semilună.

Diagnostic diferenţial. Malaria trebuie diferenţiată de:

- Boli cu sindrom febril prelungit: febra tifoidă, febra recurentă, TBC, sepsisul, infecţii urinare şi biliare, supuraţii profunde, MNI, pneumonii, etc.
- Afecţiuni cerebrale: meningoencefalite, insolaţie, hemoragie cerebrală, intoxicaţie acută cu alcool, epilepsie, psihoze.
- Gastroenterite, hepatite.

Principii de tratament. Drogurile antimalarice sunt clasificate în funcţie de stadiul bolii asupra căruia sunt eficiente:

- ***Ciclul eritrocitar (schizont)***: sulfonamide, sulfone, proguanil, pirimetamină, colchicină, amodiachină, quinină, quinidină, cloroquină mefloquină, artemisinine;
- ***Ciclul eritrocitar (gametocite)***: proguanil, primaquină;
- ***Ciclul exoeritrocitar***: primaquină, pirimetamină;
- ***Stadiul hepatocitar***: primaquină, proguanil.

Profilaxie. Este indicată persoanelor care călătoresc în arii în care malaria este endemică. Aceste medicamente sunt eficiente doar împotriva formelor eritrocitare şi nu previn intrarea în hepatocite a sporozoiţilor şi iniţierea ciclului preeritrocitar.

- Pentru ariile *fără rezistenţă* la *chloroquină a P. falciparum*: **cloroquină**

500 mg po/săptămână începând cu 1-2 săptămâni înainte de călătorie, în cursul călătoriei, şi 4 săptămâni post-călătorie; pentru copii - 5mg/kg/săptămâni o priză.

- Pentru ariile *cu rezistenţă* la *chloroquină a P. falciparum:*
  mefloquină 250mg po/săptămână aceeaşi schemă
  doxyciclină 100 mg po zilnic pentru adulţi şi copii>12 ani,
  atovaquonă 250mg – ***proguanil*** 100mg (Malerone).

Tratament curativ:

- ***Cloroquina*** este tratamentul de elecţie pentru *P. vivax, P. ovale, P. malariae şi pentru malaria cu falciparum - necomplicată (sensibil la cloroquină*), 1g cloroquină po (= 600mg bază), 0,5g la 12 h, 24 şi 36 h + ***primaquină*** 26 mg (15mg bază) x 14 zile.
- Tratamentul *P. falciparum* rezistent la *cloroquină*:
  - oral: ***Quinină sulfat*** 600 mg x 3/zi + ***doxiciclină*** 100 mg x 2 timp de 7 zile/**pirimetamină-sulfadoxină** 3 tb o priză în ultima zi de quinină – sulfat;
  - parenteral: ***Quinină gluconat*** 10 mg/kg iv timp de 1-2 h, apoi 0,02 mg/kg/min până la începerea terapiei orale (monitorizare EKG 72h) - utilizat în SUA;
  - ***Quinină dihidrochlorid*** 20 mg/kg doză de încărcare în 10 mg/kg 5% glucoză - 4 h apoi 10 mg/kg timp de 2-4 h la 8h (max. 1800 mg/zi) până la începerea terapiei orale.

Terapia parenterală este indicată în formele severe de malarie cu *P. falciparum*.

Prevenţia recăderilor (P. vivax, P. ovale):

- Primaquină fosfat 26 mg (15 mg bază) x 14 zile;
- pentru copii: 0,3 mg bază/kg/zi 14 zile.

La pacienţii cu infecţie severă trebuie suspectată întotdeauna prezenţa P. *falciparum* chiar dacă la examenul sângelui periferic sunt vizualizate alte specii de parazit. Rata mortalităţii este în directă legătură cu nivelul parazitemiei şi debutul complicaţiilor, cu o mortalitate semnificativă la o parazitemie de >5%. Transfuziile totale de sânge au unele avantaje: reducerea parazitemiei, scăderea riscului hemolizei severe intravasculare, îmbunătăţirea fluxului sanguin şi a capacităţii de transport a sângelui.

VI.5. RABIA

Rabia (în latină: rabiere, derivat din rabhas; în sanscrita veche: a fi violent) este o boală infecţioasă virală a mamiferelor provocată de virusul rabic, un virus neurotrop din genul *Lyssaviridae,* familia *Rhabdoviridae,* care se găseşte în saliva animalelor infectate. Alte denumiri ale bolii sunt turbare sau hidrofobie (în limba greacă „frică de apă"). Cuvântul grecesc lyssa, utilizat pentru desemnarea rabiei, înseamnă nebunie.

Rabia este o maladie identificată încă din antichitate. În prezent se cunoaşte că este o meningoencefalită difuză.

Boala poate fi răspândită de către animale prin intermediul salivei sau contactului cu ţesutul cerebral. Oamenii pot dobândi boala în urma muşcăturilor de animale sălbatice cât şi domestice. Muşcăturile care afectează faţa, capul, gâtul sau mâinile sunt considerate cu risc crescut.

Programele largi de vaccinare împotriva rabiei au determinat scăderea semnificativă a afecţiunii, cazurile fiind din ce în ce mai rare în ţările dezvoltate, şi mult mai comună în statele în curs de dezvoltare.

În prezent, această maladie este practic dispărută la om în majoritatea ţărilor dezvoltate, dar continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică în multe ţări din Asia şi în Africa.

Etiologie. Cauza o reprezintă infecţia cu un virus, care apare de cele mai multe ori ca urmare a contactului cu saliva animalelor infectate.

Cauze şi *factori de risc* de turbare:

Expunerile de risc înalt constau din contacte cu saliva sau ţesut cerebral infectat, incluzind transplantul cornean prin:

- muşcătura unui animal cu rabie;
- contact cu piele lacerată;
- contact cu membrane mucoase;
- expunere la secreţii aerosolizate de la animale cu rabie.

Contactul cu laptele nepasteurizat este o modalitate de transmitere.

Pacienţii transplantaţi: - statusul de imunosupresie a acestor bolnavi favorizează replicarea virală;

- transplantul cornean - corneea nu este acceptată dacă donorul a decedat de rabie;
- transpantul renal şi hepatic;
- donarea de organe.

Se recomandă anunţarea autorităţilor medicale ori de câte ori au loc atacuri ale animalelor, mai ales dacă acestea sunt sălbatice. În acest fel, persoana sau persoanele respective pot fi informate despre posibilitatea infestării cu rabie şi dacă se impun sau nu măsuri profilactice.

Programele de vaccinare eficiente determină transmiterea cât mai rară a virusului prin intermediul animalelor de companie. Animalele de companie care nu părăsesc niciodată apartamentul au un risc foarte mic de a fi expuse virusului care determină rabia.

Glicoproteina virală rabică din vaccinul folosit pentru a controla animalele salbatice bolnave este un agent autoreplicant. A existat doar un singur caz al unei femei gravide care a dezvoltat o infecţie cutanată după ce a fost muşcată de câinele său. A fost muşcată şi infectată cu virusul rabic din vaccinul oral administrat animalului de către veterinar. Vaccinul antirabic oral poate determina efecte adverse la gazdele cu sistem imun alterat şi la persoanele la care vaccinarea pentru variolă este contraindicată: gravide, pacienţi cu condiţii cutanate exfoliative. Există situaţii extrem

de rare când unele persoane se pot infecta fără a fi muşcate de un animal infestat, fie prin manipularea unui animal care e infestat, fie prin inhalarea virusului, mai ales în locuri în care acesta se găseşte în cantitate foarte mare (peşterile în care trăiesc lilieci de exemplu).

Manifestări clinice. Primele simptome pot apărea într-un interval cuprins între câteva zile şi aproape un an, însă în majoritatea cazurilor simptomele se dezvoltă în 4-6 săptămâni de la momentul infecţiei.

Apariţia simptomatologiei marchează un stadiu evolutiv al bolii care de cele mai multe ori este fatal. Virusul atacă şi lezează sistemul nervos central care include atât encefalul (creierul) cât şi măduva spinării. Pentru a preveni rabia, persoanele infectate trebuie tratate înainte de apariţia vreunui simptom. Tratamentul afecţiunii este indicat şi în cazul în care simptomatologia nu debutează la scurt timp de la expunerea la virusul ce produce boala.

Simptome la animale

Animalele infestate pot manifesta simptome vizibile sau tulburări de comportament. Animalul care a muşcat o persoană şi care s-a comportat sau se comportă ciudat poate fi infectat cu virusul rabic. Este importantă urmărirea, pe cât este posibil, a animalului respectiv pentru a putea oferi un tratament corespunzător şi la momentul oportun oricărei persoane care a intrat în contact cu animalul respectiv.

Este foarte posibil ca un animal să aibă rabie dacă nu prezintă frică, este neliniştit, excitabilitate crescută. Agresivitatea, schimbarea bruscă de comportament, salivarea în exces, sau dimpotrivă o atitudine timidă la un animal care este prietenos, sunt manifestări care trebuie luate în calcul. Uneori observăm că animalele active noaptea (lilieci, ratoni şi sconcşi), devin active în timpul zilei sau că ele consumă substanţe care în mod normal nu sunt comestibile.

Paralizia poate constitui uneori unicul semn.

Simptome la oameni

Perioada de incubaţie a virusului rabic este de 4-6 săptămâni. De obicei nu este prezent nici un simptom al bolii. Primele simptome care apar includ durerea şi amorţeală la locul muşcăturii, urmate apoi de simptomatologie vagă, care poate apare în multe alte afecţiuni şi care includ: febră, tusea sau senzaţia de gât uscat, durere, arsură, mâncărime, furnicături sau amorţeală la locul muşcăturii sau al expunerii iniţiale, durere abdominală, anxietate sau nelinişte care se accentuează şi poate evolua spre agitaţie extremă.

Simptomatologia ulterioară este mai specifică şi poate include: perioade alternante de comportament normal şi comportament bizar sau neobişnuit (anxietate, halucinaţii, delir), frică de apă (hidrofobie) sau frică de aer (aerofobie), spasme musculare la nivelul muşchilor feţei, gâtului sau diafragmului, urmate de convulsii. Paralizia, care este adesea singurul simptom, se dezvoltă în cazul unei forme de rabie mai puţin obişnuită, rabia paralitică, care apare după muşcătura liliecilor vampir, fluctuaţii mari ale temperaturii corporale, pulsului şi presiunii sangvine, coma, insuficienţa cardiacă şi respiratorie.

Diagnosticul paraclinic. Diagnosticul rabiei la oameni poate include: testul direct cu anticorpi fluorescenţi. Este un test uzual, rapid, care detectează proteinele ce alcătuiesc virusul rabic. Testul se face prin prelevarea unei mostre de ţesut din zona potenţial infectată, testul de polimerizare în lanţ. Acest test detectează materialul genetic (ADN) al proteinelor din virusul rabic, este foarte exact şi poate fi făcut din salivă, lichid cefalorahidian sau oricare alt ţesut.

Dacă o persoană a fost muşcată sau expusă în alt fel virusului rabic, se pot administra o serie de vaccinuri, ca şi profilaxie postexpunere, până la sosirea rezultatelor testelor care să confirme boala şi care au ca scop prevenirea instalării bolii înainte ca diagnosticul să fie confirmat prin teste specifice. Dacă un animal cu risc mic de a fi infectat cu virusul rabic, cum ar fi animalele de companie, ca pisicile sau câinii, muşcă pe cineva, se impune capturarea acestuia de către autorităţile special pregătite pentru a prinde animalele infestate cu rabie, ţinerea acestora în carantină şi urmărirea lor pentru aproximativ 10 zile dacă:

- animalul nu prezintă semne de boală în acest interval, se presupune că nu a fost infestat în momentul muşcăturii şi ca persoana muşcată nu necesită tratament;
- animalul dezvoltă semne de boală, atunci se va începe tratament preventiv.

Animalul infestat va fi omorât (eutanasiat) iar ţesutul său cerebral va fi supus unor teste care să confirme existenţa bolii. Durează doar câteva ore pentru a se efectua aceste teste. Dacă rezultatul este negativ, se poate opri tratamentul prevenitv.

Dacă o persoană este muşcată de un animal cu risc mare de a fi infectat cu virusul rabic, trebuie contactat imediat Departamentul de Sănătate Publică local. Animalul infestat va fi capturat de personalul special antrenat pentru aceasta. În funcţie de protocoalele urmate de departamentul respectiv, animalul poate fi observat sau eutanasiat. În cazul eutanasierii, ţesutul cerebral al animalului va fi supus testării pentru confirmarea diagnosticului. În tot acest timp, persoana muşcată va fi supusă tratamentului. Dacă testele sunt negative, tratamentul se opreşte. Dacă testele sunt pozitive, tratamentul se continuă. Uneori, animalul suspectat de a avea rabie nu poate fi capturat. În acest caz, este indicată contactarea Departamentului de Sănătate Publică local, pentru a afla care specii de animale din zona respectivă au un risc crescut de a fi infectate şi de a determina astfel dacă trebuie sau nu iniţiat un tratament. Infecţia cu virusul rabic poate fi suspicionată şi când nu este decelabilă o muşcătură de animal. Liliecii în special, dat fiind că au dimensiuni reduse, pot provoca muşcături sau zgârieturi ce nu sunt uşor observabile. Atunci când există persoane sau copii care au venit în contact direct cu un liliac sau acest animal este găsit în încăperi în care se afla persoane care dorm sau care nu sunt conştiente, trebuie contactat un medic, iar copiii trebuie învăţaţi să evite contactul cu liliecii sau alte animale salbatice.

Tratament. După o expunere posibilă la virusul rabic, se impune curăţirea rănii şi vaccinarea pentru că acestea sunt cele mai eficiente metode de a stopa răspândirea infecţiei.

Îngrijirea rănii: rana trebuie curaţată imediat cu multă apă şi săpun pentru a reduce riscul unei infecţii. Este indicată efectuarea unui consult medical de

specialitate pentru a se stabili un tratament mai complex al rănii.

Comportamentul în faţa unei plăgi, produse prin muşcătură de câine sau animal sălbatic

a. Dacă animalul este sănătos şi poate fi ţinut sub observaţie (2 săptămâni).

Tratamentul plăgii (spălare cu apă şi săpun, cu apă oxigenată, cu soluţie 1/1000 compuşi cuaternari de amoniu, fără suturare), vaccinare sau revaccinare antitetanică şi vaccinare antirabică numai dacă apare boala la animal; dacă plaga survine la cap, organe genitale sau muşcăturile sunt profunde, multiple, se administrează ser antirabic sau imunoglobuline specifice antirabie, după care se continuă vaccinarea numai dacă survine boala la animal.

b. Dacă animalul este suspect, se începe imediat vaccinarea; dacă nu apare boala, după 5 zile se întrerupe; în plus la muşcăturile grave situate la cap, sau la cele profunde sau multiple aflate la trunchi sau membre, se administrează ser antirabic sau imunoglobuline specifice.

c. Dacă animalul este turbat, mort neexaminat sau dispărut, se începe imediat vaccinarea completă; în plus la muşcăturile grave situate la cap, la cele profunde sau multiple aflate la trunchi sau membre şi la cele produse de animale sălbatice, se administrează ser antirabic sau imunoglobuline specifice.

La muşcăturile profunde, multiple sau cu localizare periculoasă, produse de un animal turbat, sau la cele produse de animale sălbatice, se fac infiltraţii în jurul plăgii cu ser antirabic.

Vaccinarea. In cazul expunerii la virusul rabic este necesară administrarea unor vaccinuri. Acestea constituie terapia post expunere. Vaccinarea ajută sistemul imun să combată boala în stadiile timpurii. Când se administrează vaccinurile înaintea apariţiei simptomelor severe, ele previn de obicei dezvoltarea infecţiei şi cresc şansele de recuperare. Dacă apar simptomele bolii vaccinurile nu mai sunt eficiente şi persoana infectată decedează. Vaccinul este administrat în funcţie de riscul de expunere la virusul rabic. Medicii din cadrul Directiei de Sănătate Publică locale pot evalua acest risc şi pot stabili dacă este necesară vaccinarea. Printre factorii luaţi în calcul în determinarea riscului se numără:

- tipul expunerii – expunerea la virusul rabic se poate realiza prin intermediul unei muşcături sau a altor răni. Rănile (infecţia apare când o leziune deschisă a pielii sau mucoaselor este expusă virusului) duc rar la apariţia bolii, tratamentul fiind necesar;
- tipul animalului implicat – unele animale au un risc mai mare de a fi infestate cu virusul rabic. Purtătorii comuni ai acestui virus sunt liliecii, sconcşi, ratonii, vulpile şi coioţii.

Profilaxia postexpunere

Tipurile de vaccin antirabic includ:

- injectarea de anticorpi – injectarea de anticorpi (imunoglobuline) antirabie inactivează virusul rabic care se găseşte în apropierea rănii (porţii de intrare în organism), dar şi cel care s-a răspândit în organism până când organismul îşi poate sintetiza singur anticorpii;

- vaccinarea în serie – injectarea unor vaccinuri în serie determină sistemul imun să îşi crească răspunsul împotriva virusului rabic. Vaccinurile antirabice folosite includ vaccinul cu celule diploide umane, vaccin cu virus rabic atenuat, vaccinul din celule de embrioni de pui purificaţi.

În prezent, vaccinurile recomandate de OMS sunt preparate din diferite substraturi celulare, cum ar fi, celulele diploide umane, celulele primare sau fibroblastele de embrion de pui şi celulele cu linii continue (celulele VERO). Aceste vaccinuri de cultură celulară sunt vaccinuri inactivate cu virus întreg.

Vaccinarea profilactică. Anumite profesii, hobby-uri sau călătorii frecvente efectuate în ţări în curs de dezvoltare au un risc crescut de expunere la virusul rabic. Vaccinarea profilactică sau profilaxia preexpunere este recomandată în aceste cazuri. Vaccinurile antirabice sunt recomandate şi în cazul călătoriilor în zonele rurale ale ţărilor cu risc de infecţie. În multe din ţările în curs de dezvoltare din Asia, Africa şi America de Sud, rabia este o afecţiune frecventă, majoritatea persoanelor infectându-se prin muşcături de câine. Deoarece copiii au un risc mai mare decât adulţii de a fi muşcaţi, iar muşcăturile la copii tind să fie mai severe, se recomandă vaccinarea profilactică a acestora înaintea călătoriilor.

Faza tardivă a bolii. Odată ce apar simptomele, funcţiile inimii, plămânilor şi a altor organe vitale pot fi menţinute pentru un timp prin măsuri medicale intensive, dar în cele din urmă pacientul va deceda. În cazuri extrem de rare, cu ajutorul vaccinurilor, pacientul se poate vindeca. După orice contact cu un animal ce poate fi infectat este necesară instituirea tratamentului.

Tratament ambulatoriu. Tratamentul ambulator se rezumă la evitarea contactului cu virusul, tratamentul imediat şi adecvat al rănii urmat de consultul medical de specialitate pentru a determina dacă există riscul unei infecţii.

Pentru a evita contactul cu virusul rabic se recomandă:

- vaccinarea împotriva virusului rabic a animalelor de companie cum sunt pisicile si câinii;
- dacă animalul de companie a avut un alt proprietar, noul proprietar trebuie să îi ceară acestuia fişa de vaccinări a animalului. Veterinarii eliberează un certificat după vaccinarea animalelor. Când nu există astfel de documente este necesar ca medicul veterinar să confirme vaccinarea;
- evitarea oricărui contact cu liliecii. În anumite zone geografice prezenţa rabiei la oameni este asociată cu contactul persoanelor infectate cu liliecii;
- evitarea contactului sau a tentativelor de a îmblanzii animale sălbatice ca vulpi, sconcşi, ratoni sau coioţi. Copii trebuie instruiţi să evite aceste animale.
- depozitarea gunoiului trebuie să se facă în containerele special amenajate, în pungi de plastic astfel încât să nu atragă animalele salbatice;
- blocarea tuturor posibilelor căi de acces ale animalelor sălbatice în

domiciliu;
- evitarea contactului cu cadavrele animalelor şi mai ales cu ţesutul cerebral al acestora.

Concluzii. Rabia cauzează anual între 50.000 şi 70.000 de morţi, iar 4 milioane de persoane, din peste 80 de ţări unde este prezentă maladia, recurg anual la un tratament după expunere. Rabia se plasează astfel pe plan mondial, pe locul al zecelea din maladiile infecţioase mortale.

VI.6. BOALA LYME (BORELIOZA)

A fost descoperită în 1975 în Connecticut – Lyme la copii. Este o boală multisistemică care apare vara**.**

Etiologie. Agentul etiologic este spirocheta *Borrelia burgdorferi* din familia *Spirochetaceae*, genul *Borrelia*, transmisă prin înţepătură de căpuşă. *Borrelia burgdorferi* este cea mai lungă spirochetă (30 nm), este formată din: protoplasmă cilindrică, membrană celulară şi la capete 7-11 flageli.

Spirocheta cultivă pe medii de cultură speciale (Barlour-Stoenner-Kelly) şi poate fi cultivată din sânge, l.c.r., lichid sinovial etc.

Structura antigenică cuprinde:
- componentă lipopolizaharidică de perete (identică endotoxinei şi cu efect pirogen);
- componente ale membranei lipoproteice din peretele extern (proteina A, B, C, D, E, F);
- polipeptide ce reprezintă antigenul flagelar;
- antigenul din protoplasmă; toxinele şocului termic;
- fragmente extracromozomiale plasmatice.

Tablou clinic. Boala Lyme evoluează în 3 stadii:

Stadiul I – infecţie localizată - durează 3-21 zile, cu eritem migratoriu situat la nivelul înţepăturii de căpuşă. După o incubaţie de 5-30 zile apare eritem migrator cronic localizat asociat sau nu cu fenomene de infecţie acută.

Stadiul II – infecţie diseminată - apare la câteva zile până la săptămâni de la stadiul I cu apariţia de leziuni similare dar mici, eritemul se extinde şi apar leziuni cutanate secundare diseminate, manifestări de coafectare sistemică: astenie, febră, cefalee, frisoane, tuse seacă, limfadenopatie locală sau generalizată, dureri musculare, artralgii, hepatită. Semnele neurologice survin la 15% din cazuri: meningită, encefalită, radiculonevrite, coree, mielite (meningite cu l.c.r. clar cu limfocitoză şi albuminorahie crescută dar nivel normal ale glicorahiei). 5% dintre pacienţii netrataţi pot dezvolta interesare cardiacă.

Stadiul III - *infecţie cronică persistentă* - survine la interval lung de la debutul bolii (luni, ani) cu dureri articulare, artrite, sinovite, osteomielite, miozite.

Clinic se caracterizează prin suferinţă multiorganică (neuropatie periferică, encefalopatie cronică, meningoencefalită, cardiomiopatie, manifestări la nivelul ficatului, ochiului, plămânului).

Manifestări cutanate

Eritemul migrator cronic(Anexa 1, fig.7) apare la 2-14 zile de la înţepătura de căpuşă, ca o maculă papulă ce se extinde treptat, cu centru dur şi periferie eritematoasă, cu localizare în axilă, pe coapse, abdomen sau cervical. După câteva zile se extinde ca număr cu apariţia de leziuni secundare cu centru indurat (corespunde fazei de spirochetemie). Acum există şi manifestări sistemice generale: febră, frison, conjunctivită şi manifestări clinice şi limfadenopatie, hepatosplenomegalie, miocardită, hepatită etc.

Limfocitomul Borrelia apare la luni de la infecţia acută, ca noduli violacei pe lobul urechii sau membrane.

Acrodermatita cronică atrofică apare tardiv (stadiul III) la sexul feminin cu localizări pe extremităţi şi trunchi. În plus există şi polineuropatie şi artrite.

Manifestări musculo-scheletice – artralgii, artrite.

Manifestări neurologice în:

- stadiul I: astenie, fatigabilitate, cefalee;
- stadiul II: meningită acută ± nevrită;
- stadiul III: radiculonevrită, neuropatie periferică, encefalopatie (tulburări de memorie), encefalomielită.

Manifestări cardiace: miocardită, tulburări de ritm, sincopă cardiacă, insuficienţă cardiacă, cardiomiopatie.

Alte manifestări: oculare, hepatice, miozite.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv se bazează pe:

- *date epidemiologice:* provenienţa din zonă endemică, anotimpul cald, profesii care expun la contact cu rezervorul de căpuşă;
- *date clinice:* prezenţa eritemului migrator cronic şi pusee de artrită (cel puţin două articulaţii mari ± afectarea SNC şi/sau miocardic);
- *date paraclinice:*
  - evidenţierea spirochetei în leziunea eritemului migrator sau perilezional (numai în faza acută a bolii);
  - examene serologice prin determinarea IgM, IgG, IgA prin testele ELISA, imunofluorescenţă, indirect prin Western-Blot, proteina C reactivă;
  - examene nespecifice complementare: VSH, leucogramă, proteina C reactivă, TGP crescute, electrocardiogramă, electro-encefalogramă, tomografie computerizată (CT) cerebrală, rezonanţă magnetică nucleară (RMN); examen neurologic, oftalmologic, examenul l.c.r., teste hepatice (TGP, TGO – crescute), anemie, LDH crescut, hematurie microscopică.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- leziunile cutanate din diferite afecţiuni dermatologice;
- afectarea musculară din reumatismul articular acut, poliartrita reumatoidă, colagenoze;
- afectarea meningiană din leuconevraxita, sindromul Guillain-Barré, paralizia de nerv facial Bell, afecţiuni psihice;
- afectarea miocardică – cu miocardita virală.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia bolii este prelungită. Prognosticul este rezervat când:

- tratamentul se instituie tardiv;
- există factori de prognostic rezervat (moarte subită, tulburări de ritm cardiac, deteriorare motorie şi psihică).

Tratament

Tratamentul etiologic – administrare orală cu excepţia neuroboreliozei unde se indică tratament intravenos – se face cu:

- doxiciclină 2 x 100 mg/zi timp de 14-21 zile (excepţie copiii şi femeile gravide);
- amoxicilina 2 g/zi (50 mg/kgc/zi) timp de 21 zile.

În eritemul migrator durata terapiei este de 10 zile.

În formele sistemice:

- penicilina G 10-20 milioane U.I./zi, sau la alergici;
- cefalosporine de a III-a generaţie: ceftriaxona/cefotaxima 3 g/zi – timp de 30 zile.

Tratament patogenic: antiinflamatorii, corticoterapie (cură scurtă) – hemisuccinat de hidrocortizon, prednison.

Tratament simptomatic: antialgice, antitermice.

VI.7. TOXOPLASMOZA

Infecţia cu *T.gondii* face parte din zoonoze; agentul este prezent la organismele ierbivore,omnivore şi carnivore şi infecţia se transmite de obicei prin carne insuficent preparată termic (porci, oi), care conţine ţesut cu cisterci prezenţi sau apă, fructe de mare cu ovochişti; în forma congenitală transmisia se face transplacentar de la mama infectată.

Etiologie. *T. gondii* este un parazit grupat în trei genotipuri: tip III este frecvent la animale; tipul II este asociat cu infecţia cronică la om (65% din cazurile AIDS); tipul I în special în toxoplasmoza congenitală.

Pisica ingeră unul din aceste genotipuri, iar ciclul de replicare începe la nivelul epiteliului intestinului subtire.

Patogenie. Există sub 3 forme:

- trofozoid - forma congenitală, responsabilă de manifestările acute ale bolii;

- chist – responsabil de infecţia latentă;
- oochist - prezentă la gazda intermediară - pisica.

Toxoplasmele ingerate se multiplică la nivel intestinal ducând la gametociţi (masculului şi femele) care vor da naştere la oochişti ce se elimină prin materiile fecale. Oochistul se maturează şi formează sporozoiţi ce vor infecta alte animale. În ţesut, prin înmulţire asexuată apar trofozoiţii.

Indiferent de modul de dobândire (digestiv, transplacentar) paraziţii se răspândesc pe cale sanguină şi limfatică şi se multiplică în special în ganglionul limfatic. Urmează o fază imunologică şi fixare în ochi, SNC a chisturilor.

Tablou clinic

Toxoplasmoza dobândită

Incubaţia: 10- 21 zile.

Limfadenita: adenopatie predominantă a extremităţii cefalice, astenie, erupţie cutanată; pot apare: pneumonie, miocardită, hepatită, splenomegalie, febră (inconstantă).

Meningoencefalita toxoplasmozică.

Corioretinita prin hemoragii retiniene.

Forma cronică se manifestă atipic: stare subfebrilă, astenie, cefalee.

La organismul imunodeprimat evoluează grav - de regulă cu o meningo-encefalită.

Toxoplasmoza congenitală - infecţie transmisă de la gravida asimptomatică. Se manifestă grav, prin hidrocefalie, calcificări intracerebrale, corioretinite; mai pot fi prezente megaencefalită, microcefalie.

Evoluţia este gravă şi poate duce la deces.

Diagnostic:

- teste serologice:determinarea de Ig G (reacţie de imunofluorescenţă indirectă RFC) şi Ig M (imunofluorescenţă indirectă);
- examenul LCR;
- examene imagistice cerebrale.

Tratament:

- rovamicină 3 g/zi 3 săptămâni în 3 cure cu pauze de 15 zile, folosită în special pentru profilaxia toxoplasmozei la gravide;
- pirimetamină antagonist de acid folic cu efect inhibitor medular, motiv pentru care se recomandă adminstrarea împreună cu acid folic: se adminstrează pentru o perioadă de 2-4 săptămâni la imunocompetent şi pentru o durată mai mare la imunodeprimat (până la 6 luni);
- biseptol, doze mari (X-XII tb./zi).

VI.7. ERIZIPELUL

Definiţie. Erizipelul este o boală infecţioasă acută a tegumentelor (excepţional şi a mucoaselor), caracterizată clinic prin apariţia unui placard dermitic însoţit de

fenomene generale. Boala are o evoluţie ciclică, tendinţă la vindecare spontană şi nu conferă imunitate.

Etiologie. Agentul etiologic este reprezentat de streptococul β hemolitic de grup A.

Patogenie. Infecţia tegumentelor se poate produce prin:

- soluţii de continuitate ale pielii (plăgi, dermatomicoze, arsuri, ulcer varicos al gambei);
- contiguitate, de la mucoasa învecinată infectată cu streptococ (angină, rinofaringită, otită medie supurată);
- propagare limfatică (limfangite streptococice);
- diseminare hematogenă, în mod excepţional (septicemii).

Factorii favorizanţi generali sunt deficienţele imunologice înnăscute sau dobândite (diabet, alcoolism, carenţe de vitamine, viroze etc.) şi starea de purtător de streptococ piogen.

Factorii favorizanţi locali sunt reprezentaţi de edemul de origine renală sau limfatică şi de leziuni cutanate preexistente.

Streptococii se multiplică în spaţiile limfatice ale dermului, realizând o dermită acută, caracterizată prin hiperemie, vasodilataţie, edem şi infiltraţii celulare. Placardul dermitic are tendinţă extensivă, propagarea făcându-se centrifug, din aproape în aproape. Exudatul inflamator poate pătrunde între straturile epidermului, determinând un clivaj al acestora, cu formarea de flictene. Uneori, epidermul se poate necroza, în special în zona centrală a placardului. Propagarea infecţiei în hipoderm duce la edem masiv şi/sau procese supurative (celulite, abcese, flegmoane).

Localizarea procesului infecţios în spaţiile limfatice explică limfangita şi adenita din erizipel, ca şi raritatea tromboflebitelor şi a septicemiilor, mult mai frecvente în infecţia stafilococică. În patogenia erizipelului este incriminată şi intervenţia unei componente alergice, legată de sensibilitatea organismului faţă de streptococul beta-hemolitic.

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii de boli streptococice şi purtători sănătoşi de streptococ.

Transmiterea este directă prin picaturi Flugge, sau indirectă, prin obiecte contaminate. Contagiozitatea este foarte redusă.

Incidenţa maximă a bolii este toamna şi vara şi apare mai ales la bătrâni.

Semne si simptome:

Perioada de incubaţie este de 3-5 zile.

Debutul bolii este brusc, cu frison intens şi febră ridicată (39-40°C).

Perioada de stare a bolii se caracterizează prin prezenţa placardului erizipelatos, a adenopatiei şi a fenomenelor generale.

Placardul erizipelatos:

- apare după 6-12 ore de la debut, fiind precedat, uneori, de senzaţie de tensiune, în zona respectivă, precum şi tumefierea dureroasă a

ganglionilor limfatici aferenţi regiunii respective;

- poate să apară în orice parte a corpului, în vecinatatea unei soluţii de continuitate a tegumentelor sau a unei mucoase infectate; de obicei, este unic;
- tumefacţia este uniformă, placardul fiind uşor reliefat faţă de ţesuturile sănătoase învecinate;
- pielea îşi pierde supleţea, este destinsă şi lucioasă;
- culoarea placardului este roşie-închisă, adesea cărămizie;la bolnavii cu tulburări grave, placardul poate deveni cianotic (erizipel albastru);
- temperatura locală este cu 2-3°C mai ridicată decât a pielii sănătoase;
- durerea locală este puţin accentuată, suportabilă, palparea placardului fiind posibilă; fac excepţie erizipelul pavilionului urechii şi cel al pielii capului;
- se extinde în suprafaţă destul de repede (câtiva cm pe zi), din aproape în aproape, în "pată de ulei"; viteza şi direcţia de extindere depind de structura tesutului conjunctival subcutanat: acolo unde acesta este dens, la nivelul plicelor, placardul se opreşte sau îşi întârzie extinderea; prin modul de extindere, erizipelul poate fi migrator sau eratic.

Erizipelul feţei, foarte acut şi dureros, placard simetric, pe ambii obraji şi piramida nazală cu aspect de "fluture";

- edem masiv al pleoapelor cu îngustarea fantei palpebrale;
- respectă buza superioară;
- nu sunt indicate inciziile care pot duce la diseminarea infecţiei cu apariţia meningite streptococice.

Erizipelul gambei, mai frecvent, se traduce printr-o creştere în volum a gambei cu o incubaţie de 1-3 zile, maxim 1 săptămână, debut cu sindrom infecţios (frison, febră 39-40°C), asociat cu adenita ganglionilor (inghinali, axilari) şi traiecte de limfangită; după 24-48 h apare placardul erizipelatos, unic, cu tendinţă de extensie rapidă.

Erizipelul pavilionului urechii este însoţit de dureri foarte mari.

Erizipelul post partum, periombilical al nou-născutului este o formă gravă de erizipel ce se poate complica cu septicemie.

Forme clinice:

- primară, repetată (se manifestă peste 2 ani de la prima îmbolnăvire, având localizare diferită), recidivantă (în 25-30% din cazuri, procesul reapare pe acelaşi loc într-un interval de peste câteva zile până la 2 ani), acută şi cronică;
- în funcţie de intensitate:forme uşoare,medii şi severe (cefalee insuportabilă, convulsii, semne meningiene, alterarea conştiinţei);
- după caracterul modificărilor locale se deosebesc:
    - forma eritematoasă (hiperemie pronunţată cu margini bine delimitate şi edem mai pronunţat la periferie) - Anexa 1. fig.8;

- forma eritemo-buloasă (la 2-3 zile de la apariţia placardului apar vezicule pe suprafaţa acestuia, cu conţinut serocitrin care dacă se sparg, lasă eroziuni acoperite de cruste) - Anexa 1. fig. 9;
- forma eritemato-hemoragică (pe suprafaţa placardului apar hemoragii de diferite dimensiuni); se poate complica cu flegmoane sau necroze profunde în cazul ruperii veziculelor;

– în funcţie de modul de extindere: fix, migrator, serpiginos, eratic.

Complicaţii:

1. local: extinderea procesului inflamator: celulite, abcese, flegmoane, fasciita necrozantă, elefantiazis (în erizipelul recidivant al membrelor inferioare);
2. generale: - diseminare hematogenă: septicemii
   – limfangite, adenite supurate,
   – abces cerebral, meningita, bronhopneumonie, glomerulonefrita difuză.

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza datelor:

1. epidemiologice;
2. date clinice - prezenta placardului;
3. examene de laborator:
   – sindrom inflamator: VSH crescut, fibrinogen crescut, PCR prezentă;
   – leucocitoză cu neutrofilie;
   – izolarea streptococului în cultura lichidului din vezicule, din sânge, din puroiul flegmonului;
   – exudate nazale şi faringiene.

Diagnostic diferenţial:

– eczema feţei (nu există sindrom infecţios, sensibilitatea dureroasă este minimă sau absentă, leziuni polimorfe);
– stafilococia malignă a feţei (placard cu tentă roşie -violacee, respectă linia mediană, prinde buza superioară, asemănător cu „buza de tapir”);
– LES (izolarea celulelor lupice);
– herpes-zoster, în faza de debut (placard eritematos în primele ore, ulterior vezicule);
– flebite şi tromboflebite (nu există sindrom infecţios);
– erizipeloid Rosenbach (localizat la nivelul degetelor-înţepare cu oase de porc, edem gelatinos, culoare roz a tegumentelor, extindere lentă).

Prognostic:

– bun sub tratament,
– risc de recidive multiple - edem cronic asemănător cu elefantiazisul.

Tratament

Tratament etiologic:

- Penicilina G: • primul episod: 2 milioane UI/zi;
  • următoarele episoade: 4-6-10 milioane UI/zi.
- durata medie 10 zile; pentru erizipelul localizat la nivelul membrelor inferioare - până la 3 săptămâni; în ultima zi se administrează o doză de Moldamin;
- în caz de alergie la penicilină-eritromicină 2 g la adult şi 30-50 mg/kg/zi la copil.

Tratament simptomatic:

- antialgice;
- sedative;
- tratament local - comprese cu soluţii antiseptice;
- procese supurative(apariţia fluctuenţei) - tratament chirurgical.

VI.8. ERIZIPELOIDUL ROSENBACH

Entitate clinică care se manifestă cu un placard erizipelatos ce apare de regulă după înţepătura de os de peşte sau după manipulare de carne de animale bolnave.

Bacil Gram-pozitiv, nesporulat aerob şi facultativ anaerob, descoperit de Robert Koch (1878) la şoarece şi mai târziu de Luis Pasteur (1881); pot apare şi Gram-negativ din cauza decolorării rapide. Este comensal sau patogen la multe animale dar rezervorul principal îl reprezintă porcul; este prezent şi la oi, peşte, unde este cantonat la nivelul solzilor, sau crabi.

Tablou clinic:

- leziune cutanată - erizipeloid Rosenbach;
- leziuni cutanate diseminate cu manifestări sistemice;
- bacteriemie, ce poate fi urmată de endocardite.

Cea mai frecventă formă, erizipeloidul are o perioadă de incubaţie 2- 7 zile de la momentul manipulării de carne, după care apare la nivelul de degetelor un placard de celulită subacută dureros roş-violaceu, bine determinat; 10% din pacienţi pot avea stare subfebrilă şi artralgii.

Forma cutanată difuză apare cu leziuni de culoare violacee, care se extind de la nivelul porţii de intrare.

Forma sistemică, complicată cu endocardită, poate apare pe valvă normală (60 %) sau pe valvulopatii. La gazda imunocompromisă pot apare abces cerebral, fasciită necrozantă, meningită, peritonită.

Tratament. Bacilul este susceptibil la penicilină, ciprofloxacină, clindamicină. In leziunile de endocardită se impune i.v. pentru 4- 6 săptămâni.

Capitolul VII
RICKETTSIOZE

Definiţie. Boli infecţioase determinate de rickettsii şi transmise prin vectori sau pe cale aerogenă, cu potenţial evolutiv grav.

Etiologie. Rickettsiile sunt microorganisme intermediare între virusuri şi bacterii, cu dimensiuni între 300-1000 nm, cu perete celular şi enzime cu rol în metabolismul lor. Sunt sensibile la tetracicline şi cloramfenicol.

Clasificare

Tabel 7.4.*Clasificare în funcţie de agentul etiologic*

Agent etiologic	Vector	Gazda	Boala
Rickettsii			
R.prowazeki	păduche	omul	Tifos exantematic
R.mooseri	purice	rozătoare	Tifos murin
R.conori	căpuşă	rozătoare	Ferba butunoasă
R.rickettsii	căpuşă	rozătoare	Febra pătată a Munţilor Stâncoşi
R.tsutsugamushi	larve acarieni	rozătoare	Rickettsioza
R.akari	acarieni		variceliformă
R.japonica			Febra pătată orientală
Coxiella burnetti	aerosoli, căpuşă	căpuşe, mamifere	Febra Q
Rochalimae quintana	păduche	vine, caprine	Febra de tranşee
Ehrlichia sp.	căpuşă	necunoscută	Ehrlichioza umană granulocitică
Ehrlichia chafensis	căpuşă	necunoscută	Ehrlichioza umană monocitică

VII.1. FEBRA Q

Etiopatogenie. *Coxiella burnetii* este cea mai mică rickettsie (unica filtrabilă), deosebit de rezistentă în mediul extern. Se întâlneşte la majoritatea mamiferelor (în placentă şi glandele mamare) şi la păsări.

De la poarta de intrare: digestivă, respiratorie sau cutanată, rickettsia trece în circulaţia generală pentru o scurtă perioadă, determinând simptomele generale şi frecvent afectează pulmonul (pneumonia atipică), ficatul(hepatita granulomatoasă) şi, mai rar, arterele, venele, endocardul sau sistemul nervos central. Rickettsiemia la om durează 6-7 zile.

Tablou clinic. *Incubaţia*: 10- 28 zile.

Debutul este brusc, cu frison, febră (39- 40°C), cefalee intensă, dureri musculare, uneori epistaxis, fotofobie, transpiraţii, astenie, care pot persista 8-14 zile, mai rar 3-4 săptămâni. La 50 % din bolnavi, în a 2-a săptămână de boală, survine o tuse seacă, fără semne stetacustice; radiologic se constată condensări pulmonare ("geam mat"). Atingerea hepatică este curentă cu hepatomegalie dureroasă, creşterea transaminazelor şi, rar, icter. Localizări mai rare sunt miocardita, pericardita şi encefalita.

Complicaţia cea mai severă este *endocardita,* care poate surveni şi după o infecţie acută inaparentă, fiind rebelă la tratament şi lăsând sechele valvulare (cu infecţie cronică). Convalescenţa durează câteva luni, chiar în cazurile necomplicate.

Diagnostic pozitiv. Febra Q trebuie suspectată în orice febră prelungită şi îndeosebi la persoanele care vin în contact cu animale (oi, bovine, caprine etc.) sau cu produsele lor (lână, piei).

Diagnosticul diferenţial se face cu gripa, mononucleoza infecţioasă, bruceloza, febra tifoidă, infecţii cu virus citomegal, leptospiroza, toxoplasmoza. Pneumonia va fi diferenţiată de pneumonia virală, cu micoplasme, psitacoza şi legioneloza. Hepatita va fi diferenţiată de hepatitele virale primare.

Examenele de laborator: leucopenie cu limfocitoză, VSH uşor accelerat şi l.c.r. normal. Izolarea *C. burnetti* din sânge sau urină, în primele 6 zile de boală, inoculare la cobai, şoarece sau ou embrionat de găină.

Diagnosticul se bazează pe *serologie* şi în special, pe RFC care devine pozitivă la 65 % după a 2-a săptămână de boală şi la 90 % după a 4-a săptămână. Titruri înalt persistente (> 1/1200) în convalescenţă la antigen de faza I, sugerează infecţie cronică(hepatită, endocardită).

Tratament. *Tratamentul etiologic* se efectuează cu tetraciclină 30-50 mg/ kgc/zi în 4 prize, timp de 7 zile, chiar dacă apirexia apare după 2 zile. Recăderile se tratează la fel. Mortalitatea este redusă, (1 %) la netrataţi şi mai mică la cei trataţi, dar prognosticul este rezervat la cei care fac endocardită: tetraciclina administrată luni de zile + înlocuirea de valve a redus mortalitatea la 30%. Tratamentul de elecţie în endocardită este cortizon+ tetraciclină.

VII.2. TIFOSUL EXANTEMATIC

Definiţie. Rickettsioză determinată de *R. prowazekii,* transmisă prin păduche şi caracterizată clinic prin: febră, stare tifică, exantem şi tulburări circulatorii.

Patogenie. Poarta de intrare poate fi *tegumentară* (muşcătura de păduche) sau *respiratory* (aerosoli). Rickettsiile se multiplică în intestinul păduchelui; materiile lui fecale infectează omul prin leziuni cutanate sau aerosoli. Multiplicarea în celulele endoteliale ale vaselor de sânge duce la necroza celulelor cu eliberare de germeni.

Se formează infiltrate fagocitare şi limfoplasmocitare (*nodulii "Popov- Frankel*") prezenţi în SNC.

Leziunile vasculare diseminate determină: exantem, hipotensiune arterială, gangrenă şi coagulare intravasculară diseminată.

Tablou clinic. *Incubaţie* - 7 zile; *debut* – brusc (hiperpirexie, frisoane, cefalee, mialgii, stare generală alterată, fotofobie, obnubilare, tuse seacă, hipoacuzie); *perioada de stare:* începe în a 5-7 zi de boală cu: exantem macular pe torace, axile, membre superioare şi generalizat după 24 de ore (aspect de "cer instelat") care dispare după 10- 12 zile de boală. Exantemul poate lipsi în 10 % cazuri. În a doua săptămână de boală apare: tahicardie, puls slab, hipotensiune arterială, colaps şi simptome neurologice (agitaţie psihomotorie, disfonie, stupor întrerupt de perioade de delir, surditate, semne meningiene, comă). Febra poate scădea după 14 zile cu recuperarea bolnavului.

Diagnostic pozitiv: *epidemiologic, clinic şi de laborator*.

Examene de laborator:

● examen hematologic (leucocitoza cu neutrofilie), hiperazotemie, transaminaze şi bilirubinemie crescute, examen urină (oligurie, proteinurie), pleiocitoza in l.c.r.;

● *teste specifice* - cultivare pe ouă de găină embrionat;

● *examen serologic*: reacţia Weil-Felix (de aglutinare a bacilului *Proteus*; se pozitivează a 7-a zi, cu maxim în a 15-a zi şi negativare în 30 zile), *RFC-metodă de referinţă* (titru= 1/64); *reacţia cu 2-mercaptoetanol* (diferenţiază Ig M de IgG - în boala Brill-Zinsser); *hemaglutinare pasivă*; *intradermoreacţia cu antigen rickettsian* (prezent în covalescenţă).

Diagnostic diferenţial cu boli febrile: gripa, pneumonia, leptospiroza, meningite, sepsis, trichineloza.

Complicaţii:

● prin rickettsii: miocardita, arterita, encefalite;

● prin suprainfecţii bacteriene: otite, bronhopneumonii.

Evoluţie: mortalitatea este de 20- 50 % în epidemii.

Tratament - *etiologic*: Tetraciclina, Cloramfenicol (30-50 mg/kgc/zi sau Doxiciclina 100-200 mg/zi, până la obţinerea apirexiei.

Tifosul de recădere (boala Brill-Zinsser)

Boala apare la persoane care au avut tifos primar în urmă cu 25–50 ani, bolnavul constituind rezervor de riskettsii de la care se transmit prin păduchi.

Clinic se caracterizează prin febră mai mică decât în tifosul primar, cu durata de 8-10 zile; exantem macular care dispare în 3 zile şi semne neurologice discrete. *Examenul l.c.r* arată pleiocitoză (care lipseşte în 50% cazuri); *serologic* - prezenţa anticorpilor aglutinaţi IgG.

Complicaţiile şi letalitatea sunt foarte scăzute, iar tratamentul este identic cu al tifosului primar.

VII.3. EHRLICHIOZA

Definiţie. Boală infecţioasă, potenţial letală, determinată de un microorganism Gram negativ, *Ehrlichia*, cu transmitere prin căpuşă.

Etiopatogenie. La om, boala este determinată de speciile: *E. chaffensis, E. sennetsu* şi o ehrlichie granulocitică, neîncadrată taxonomic. Agentul etiologic pătrunde pe cale tegumentară (înţepătură de căpuşă) şi diseminează pe cale limfatică şi sanguină în celulele ţintă (macrofage, monocite, limfocite). *Ehrlichia* a fost identificată în: ganglioni, sânge periferic, l.c.r., rinichi, pericard şi în special, în măduva osoasă.

Tablou clinic. Ehrlichioza este o boală severă, multisistemică. *Incubaţia* este de 7 zile, *debutul* este insidios (cu febră, frisoane, anorexie, cefalee, mialgii, stare de curbatură). *Perioada de stare:* greaţă, vărsături, cefalee, diaree, dispnee, rash, confuzie, adenopatii şi edeme ale extremităţilor la copii.

Diagnostic pozitiv: *epidemiologic* - înţepătura de căpuşă; *clinic*; *examen de laborator: hematologic* (anemie, leucopenie, trombocitopenie, creşterea transaminazelor, ureei şi creatininei); *examen l.c.r.* (pleiocitoză moderată, albuminorahie crescută); examen serologic (imunofluorescenţă indirectă, PCR pentru detectarea ADN-ului în sângele periferic).

Diagnostic diferenţial: boli virale, "*febra Munţilor Stâncoşi"*, septicemie, meningite, encefalite, pneumonii, gastroenterite, boala *Lyme*, infecţii urinare.

Complicaţii: insuficienţă renală, insuficienţă respiratorie, hemoragii digestive, tulburări nervoase.

Tratament etiologic: Tetraciclină - 25 mg/kgc/zi; Doxiciclină - 100-200 mg/zi, durata terapiei fiind de 7 zile.

Capitolul VIII
INFECŢII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

VIII.1. MENINGITE

Meningitele acute sunt inflamaţii ale membranelor care învelesc axul cerebrospinal, determinate de diferiţi agenţi etiologici, caracterizate clinic prin: febră, algii şi contractură musculară, iar biologic prin modificări cito-chimice ale lichidului cefalorahidian (l.c.r.).

Etiologia meningitelor bacteriene este diferită în funcţii de vârste, zone geografice şi terenul pe care evoluează (tabelul 8.1).

Tabelul 8.1. *Etiologia meningitelor purulente funcţie de vârstă*

Vârstă	Etiologie
Adulţi, copii > 5 ani	*Neisseria meningitidis* *Streptococcus pneumoniae* *Listeria monocytogenes*
Sugari şi copii < 5 ani	*Neisseria meningitidis* *Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae*
Nou-născut	*Streptococcus agalactiae (B)* *Enterobacterii* *Pseudomonas aeruginosa* *Listeria monocytogenes*

Patogenic se precizează momentul afectării meningelui şi implicarea directă a agentului etiologic sau a toxinelor acestuia sau contactul meningelui cu un focar infecţios parameningean. Există:

Meningita primară este expresia clinică a localizării meningiene a unui agent infecţios;

Meningita secundară reprezintă afectarea meningelui în cursul evoluţiei unei boli infecţioase (meningita din sepsis, din febra tifoidă, din leptospiroză);

Meningita nosocomială cu stafilococ sau bacil piocianic apare după rahianestezie, puncţie rahidiană sau după intervenţii neurochirurgicale.

Meningita recurenţială se manifestă la persoane ce prezintă defecte anatomice sau leziuni ale axului cerebro-spinal ce favorizează infecţii repetate.

Reacţia meningiană reprezintă o afectare meningiană în absenţa sindromului meningean, cu pleiocitoza moderată 10-15 elemente/mm^3, uşoară creştere a albuminorahiei şi absenţa germenului în lichidul cefalorahidian.

Meningita „simpatică" se realizează prin contactul meningelui cu un focar

infecţios sinusal, otomastoidian şi faţă de care meningele reacţionează fie printr-o reacţie meningiană, fie printr-o meningită supurativă localizată prin însămânţare cu germeni piogeni.

Meningism – reprezintă prezenţa sindromului clinic de contractură meningiană (cefalee intensă, vărsături, redoarea cefii), însă cu l.c.r. normal.

După aspectul l.c.r. există:

Meningită purulentă, cu celularitate cuprinsă între 2.000-30.000 elemente/mm^3, alcătuită exclusiv în majoritate din polimorfonucleare; etiologia este bacteriană.

Meningita cu lichid clar prezintă de la câteva zeci până la 2.000 elemente/mm^3, în majoritate limfocite. Această meningită are o mare diversitate etiologică (virusuri, *b. Koch*, spirochete, fungi sau poate fi debutul unei meningite bacteriene).

Meningita cu lichid hemoragic este rară; poate fi cauzată de bacterii (*Listeria monocytogenes, Bacillus anthracis, Pasteurella pestis*).

Consideraţii anatomofiziologice ale SNC

Creierul şi măduva spinării sunt protejate de mediul înconjurător de structuri osoase, rigide (cutia craniană şi canalul vertebral), de lichidul cefalorahidian, precum şi de cele 3 învelişuri meningiene: *pia mater, arahnoida* şi *dura mater*.

Pia mater este o foiţă ce aderă direct la măduvă şi creier, prelungindu-se în canalul ependimar (canalul central al măduvei) şi în ventriculul IV prin găurile Luschka şi Magendie.

Arahnoida, învelişul mijlociu este formată din 2 foiţe, parietală şi viscerală şi împreună cu *pia mater* alcătuiesc leptomeningele. Între *pia mater* şi *arahnoidă* se află spaţiul subarahnoidian ocupat de l.c.r., spaţiu neuniform, ce formează 2 cisterne sau locuri: cisterna mare, la baza creierului şi locul medular inferior.

Dura mater, foiţa externă este lipită de *arahnoidă* şi totodată aderă de periost. Se pare că *pia mater* este eficientă ca barieră, astfel încât abcesul cerebral apare rar ca o complicaţie a meningitei, pe când empiemele subdurale şi epanşamentele subdurale sterile sunt mai frecvente.

La nivel cranian infecţiile subdurale se pot propaga cu uşurinţă de-a lungul spaţiului subdural, determinând empiem, în timp ce procesele inflamatorii epidurale sunt localizate, datorită aderenţei durei la os. În schimb, la nivel medular, orice proces supurativ, subarahnoidian, subdural sau epidural poate difuza longitudinal.

Lichidul cefalorahidian (l.c.r.) este un produs de secreţie al plexurilor coroide localizate în ventriculii laterali şi mai puţin de ventriculii III şi IV, iar 30-40% îşi are originea în lichidul interstiţial al SNC, de unde se dispersează prin foramenul Magendie şi Luschka în cisterna Magna şi locul medular inferior. Este resorbit prin granulaţiile Pachioni din sinusul venos longitudinal, granulaţii care funcţionează cu rol de valve, deschizându-se când presiunea l.c.r.-ului este mai mare decât a sângelui din sinus. Există un echilibru dinamic între formarea l.c.r.-ului (400-600 ml/zi la adult şi 10-60 ml/zi la nou-născut) şi rezorbţia lui. Sensul unic al circulaţiei l.c.r.-ului, explică slaba eficienţă a inoculării antibioticelor intrarahidian.

Constantele normale ale l.c.r.:

- aspect clar, ca „apa de stâncă”;

- tensiunea în decubit 7-16 ml apă, iar în poziţie şezândă – 30-45 ml apă (la nivel lombar);
- densitatea: 1006-1009 mg/cm^3;
- celularitate: 0-5 elemente/mm^3, cu limfocite;
- proteinorahie – 0,2-0,5 g‰;
- glicorahie – 0,4-0,6 g‰ (½ din glicemie);
- clorurorahie – 6,80-7,20 g‰;
- pH – 7,29-7,33;
- acid lactic – 0,99-2,88 mEq%;
- acid piruvic – 0,087-0,143 mEq%.

Patogenie

Infecţia meningelui se poate realiza pe 4 căi:

- *hematogen*: meningita meningococică, pneumococica sau stafilococică.

- prin *contiguitate* de la focarele infecţioase juxtameningiene (otomastoidită, colesteatom, sinuzită, abces cerebral, osteomielită, tromboflebită);

- *transetmoidal* – prin trecerea agentului patogen de pe mucoasa nazofaringiană de-a lungul tecilor neurale olfactive, a tecilor limfatice sau vaselor sanguine.

- *direct*, prin pătrunderea agenţilor patogeni în spaţiul subarahnoidian, mecanism realizat în următoarele circumstanţe:

- fracturi cranio-cerebrale la nivelul osului etmoid sau stânca temporalului; pierderile de substanţă osoasă (meningite recurente);
- defecte congenitale ale sistemului osos cranio-vertebral: spina bifida, sinus pilonidal, meningocel;
- manopere exploratorii sau terapeutice: rahicenteză, rahianestezie, ventriculografie, mielografie, intervenţii neurochirurgicale.

Tablou clinic

Tabloul clinic la adult

Incubaţia este 3-5 zile.

Debutul este brusc cu febră, frison, alterarea stării generale, cefalee intensă, vărsături, uneori disfagie, coriză, herpes labial. De multe ori bolnavul intră rapid în comă.

Perioada de stare se instalează rapid după debut, de la câteva ore până la 48 ore şi reuneşte 3 sindroame majore şi modificări ale l.c.r.-ului:

- Simptome de afectare a meningelui;
- Simptome de lezare a nevraxului;
- Simptome generale.

Modificări ale lichidului cefalorahidian.

Simptomele de afectare a meningelui cuprind:

- sindromul algic alcătuit din: cefalee, rahialgii şi hiperestezie cutanată;
- sindromul de contractură determină atitudini caracteristice. La unii predomină contractura musculaturii cervicale paravertebrale, realizându-se crampa cefei, situaţie în care datorită hiperextenziei capului, occipitalul este fixat de coloana vertebrală. Contractura patentă

este exprimată de poziţia „cocoş de puşcă”. Contractura latentă este pusă în evidenţă printr-o serie de semne meningiene;

- redoarea cefii, semnul Kernig I, semnul Kernig II, semnul lui Amoss, semnul Brudzinski al cefii, semnul Brudzinski controlateral.

Simptome de lezare a nevraxului

Afectarea encefalului este concomitentă cu interesarea meningelui şi se manifestă prin:

- fenomene psihice (delir, stare confuzională, agitaţie sau depresie);
- fenomene motorii (convulsii tonico-clinice, mioclonii, paralizii);
- fenomene senzoriale: oculare (fotobie, diplopie, inegalitate pupilară) şi auditive (hipo sau hiperacuzie, acufene);
- modificări ale reflexelor: reflexele osteotendinoase pot fi exagerate sau abolite;
- dunga meningitică (semnul lui Trousseau).

Simptome generale:

- febră constantă, neregulată;
- simptome cardiocirculatorii: iniţial tahicardie, apoi bradicardie;
- simptome digestive: anorexie, vărsături de tip central (neprecedate de greaţă), constipaţie;
- simptome respiratorii: dispnee;
- simptome renale: albuminurie pasageră;
- manifestări cutanate: erupţie herpetică precoce peribucal. Meningita cu meningococ când se însoţeşte de meningococcemie are erupţie cu caracter peteşial purpuric, sau purpuro-necrotic.

Lichidul cefalorahidian este hipertensiv, cu aspect purulent, clar sau hemoragic. În sedimentul l.c.r. pot predomină polimorfonuclearlele ≥ 50% (meningita bacteriană), limfocitele 80-90% (meningită tuberculoasă, meningita listeriană, meningita virală.

Tabloul clinic la nou-născut şi sugar

La aceste grupe de vârstă predomină manifestările generale, digestive sau respiratorii, în timp ce sindromul meningian lipseşte, este şters sau apare tardiv. La nou-născut: febră refuzul sânului; tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree); tulburări respiratorii (cianoză, apnee, dispnee); fenomene encefalitice (ţipăt encefalitic, apatie sau agitaţie;).

Sindromul meningian (bombarea fontanelei şi semnul Lesage) sau şi encefalitic (plafonarea ochilor, nistagmus, letargie, convulsii) apare mult mai tardiv. Şi la sugarul mai mare, semnele meningiene sunt mai puţin exprimate.

Complicaţii

A. Complicaţii meningiene

Sunt în general complicaţii mecanice:

- *cloazonarea* se produce la orice nivel. Blocajul găurilor comunicante dintre ventriculii laterali, al III-lea şi al IV-lea determină acumularea de lichid sub tensiune (hidrocefalie) sau de puroi (piocefalie);

- *colecţia subdurală* apar în special la copil după meningita cu *H.influenzae*, fiind foarte rară în meningitele cu alţi germeni. Apar la sfârşitul perioadei de stare, fiind însoţită de reluarea febrei, vărsături, accentuarea sindromului meningian, convulsii şi semne neurologice de focar.

B. Complicaţii ale sistemului nervos central:

- abcesul cerebral trebuie suspectat în momentul apariţiei semnelor neurologice de focar;
- paralizii de tip central;
- paralizia nervilor cranieni (perechile a III-a, a VI-a, a VII-a şi a VIII-a de nervi cranieni), manifestându-se prin ptoză palpebrală, strabism, paralizie facială sau surditate. Foarte rar poate apare cecitate, consecinţa atrofiei nervului optic sau de tip central;
- complicaţii senzoriale: hipoacuzie sau surditate.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al meningitei acute este epidemiologic, clinic şi de laborator. Confirmarea *diagnosticului clinic* se realizează prin practicarea puncţiei lombare.

Examenul l.c.r.-ului:

- Aspectul macroscopic al l.c.r.-ului poate fi tulbure sau purulent (meningita bacteriană), clar sau opalescent (meningita virală, meningita tuberculoasă sau hemoragic (meningita cărbunoasă, meningita cu *P.pestis*, hemoragie subarahnoidiană);
- Citorahia cantitativă şi sedimentul l.c.r.-ului variază în funcţie de etiologie. Leucocitoză cu polinucleoză se întâlneşte în meningita bacteriană. Sute de elemente până la 2000/mm^3 cu predominanţa mononuclearelor (limfocite, monocite) cu aspect polimorf semnifică meningita virală, iar o celularitate între 200-400 elemente/mm^3 cu limfocitoză (80%) sugerează etiologia tuberculoasă;
- Parametrii biochimici al l.c.r.-ului au valoare orientativă etiologică. Albuminorahia mult crescută, glicorahia scăzută şi pH-ul acid prin creşterea acidului lactic şi acidului piruvic sunt argumente ale meningitei bacteriene. Disociaţia albumino-citologică, hipoglicorahie concomitent cu continua scădere a clororurorahiei orientează meningita tuberculoasă. În meningita virală proteinorahia este moderată, se însoţeşte de disociaţie cito-albuminică, iar glico- şi clororurorahia sunt cvasinormale.

VIII.1.1. MENINGITE BACTERIENE

VIII.1.1.1. Meningita meningococică

Etiologie. Agentul etiologic este *Neisseria meningitidis*, diplococ Gram negativ, de 0,6-1 μm, aerob cu aşezare caracteristică în „boabe de cafea", de mărime variabile cu localizare intra- şi extracelulară. Din punct de vedere structural prezintă la suprafaţă o capsulă de natură polizaharidică şi 2 membrane celulare interne

ce conţin lipopolizaharide identice cu endotoxină. Pe baza structurii antigenice a capsulei au fost identificate 13 serogrupe: A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W_{135}, E_{29} şi 20 serotipuri în funcţie de structura proteinelor din membrană, ce au importanţă epidemiologică. Există o mare variabilitate a calităţilor patogene a meningococilor.

Principalii factori de virulenţă sunt:

- pilii, prezenţi numai la suprafaţa bacteriei proaspăt izolate, joacă rol în ataşarea germenului de celulele nazo-faringiene;
- capsula polizaharidică cu rol antifagocitar;
- endotoxina ce este eliberată joacă rol de activare a complementului, inducând apariţia formelor toxice de boală, a purpurei meningococice cu CID;
- proteaze extracelulare prezente numai la tulpinile cu patogenitate crescută.

Meningococul cultivă pe medii cu sânge (agar-şocolat, agar-ser, mediul Müeller-Hinton). Meningococul este sensibil în mediul exterior, fiind distrus rapid la frig, căldură, uscăciune, dezinfectante, raze ultraviolete. Este sensibil la betalactamine, cloramfenicol, rifampicină şi fluorochinolone.

Epidemiologie. Infecţia meningococică are o răspândire universală, sporadic în tot timpul anului şi epidemic iarna şi primăvara.

Sursa de infecţie este bolnavul cu rinofaringită, cu meningită sau cu alte infecţii meningococice sau purtătorii rinofaringieni de meningococ.

Mecanismul de transmitere este aerogen, direct sau prin picături de secreţie nasofaringiană. Contagiozitatea este mare. Receptivitatea este maximă la copii. Imunitatea postinfecţioasă este specifică de tip.

Patogenie. Meningococul transmis pe cale aeriană se fixează cu ajutorul pililor pe receptorii specifici de membrană ai celulelor epiteliale ale mucoasei rinofaringiene, rezultând frecvent fie starea de purtător asimptomatic.

În 1 $^{0}/_{00}$ din cazuri meningococul diseminează de la poarta de intrare rinofaringiană în sânge, realizând o îmbolnăvire generală: meningită sau septicemie. La apariţia bolii generale concură mai mulţi factori: prezenţa capsulei meningococului prin care acesta rezistă atacului polimorfonuclearelor neutrofile (PMN) şi macrofagelor, deficienţa în IgM şi scăderea componentelor complementului (C_3, C_5, C_7, C_8). Afectarea meningelui se realizează pe 3 căi: calea sanguină, calea limfatică şi de-a lungul tecilor neuronale olfative, ce străbat lama etmoidului. Uneori meningita se asociază şi cu septicemia meningococică (meningococcemia), în care leziunile predominante sunt cele vasculare, cu lezarea peretelui vascular, necroză şi tromboză, rezultând purpura peteşială sau necrotică. Erupţia este deci rezultatul embolusurilor septice şi a sindromului de coagulare diseminată intravasculară.

Forma supraacută de meningococcemie denumită „purpura fulminans” sau sindromul Waterhouse-Friderichsen este o formă de şoc infecţios.

Tablou clinic

Incubaţia este în medie de 3 zile.

Debutul, de regulă brusc cu frison, febră (39-40^{o}C), cefalee violentă, vărsături,

convulsii (la copil şi sugar). După 48 ore simptomele se pot ameliora pentru o scurtă perioadă de timp (12 ore), ceea ce determină o evoluţie în 2 timpi.

Perioada de stare instalată rapid după debut la câteva ore până la 48 ore se caracterizează prin reunirea a 3 sindroame: meningean, encefalitic şi infecţios.

Febra (39-40^{o}C), frisoane, somnolenţă, facies vultuos, anorexie, vărsături de tip central. Suferinţa meningiană este exprimată prin: cefalee, rahialgii şi hiperestezie cutanată. Contractura musculară poate fi manifestă sau latentă. l.c.r. este purulent.

Forme clinice. Formele clinice ale meningitei meningococice se clasifică după mai multe criterii:

După intensitatea simptomelor şi evoluţie:

- forma subacută;
- forma acută;
- forma supraacută are aspectul clinic al unei infecţii toxico-septice fulgerătoare, fiind întâlnită în meningita asociată cu ***meningococcemia*** sau în sepsisul meningococic (Anexa 1, fig. 10). Realizează asocierea precoce a semnelor de şoc endotoxinic cu CID, erupţie hemoragică cutaneo-mucoasă, sindrom meningian, manifestări neuropsihice şi multiple insuficienţe de organ. Lichidul cefalorahidian poate fi clar sau opalescent, cu reacţie celulară minimă, dar cultură „pură" de bacterii. Stiehm-Damrosch şi Niklasson au stabilit factorii de prognostic ai meningococcemiei (tabelul 8.2).

Tabelul 8.2. *Factorii de scor prognostic în meningococcemie*

- Reacţia în l.c.r. < 20 elemente/mm^3 sau chiar absenţa reacţiei, însă cultură pură de germeni
- Hipotensiune arterială
- Erupţie apărută în primele 12 ore de la debutul afecţiunii
- VSH normal
- Hiperpirexie rectală
- Trombocitopenie
- Absenta leucocitozei sanguine.

Prognosticul este favorabil când sunt prezenţi până la 2 factori, rezervat la 3 şi grav, letal peste această cifră.

Forma „decapitată" sau pretratată prezintă un sindrom meningean slab manifest, l.c.r. clar sau opalescent cu câteva sute de elemente/mm^3, dar în majoritate mononucleare;

Complicaţii

- *complicaţii meningiene*: cloazonare (şi/sau colecţii subdurale);
- *complicaţii ale SNC*: abcesul cerebral, ventriculită, paralizii de tip central (hemiplegie) sau prin afectare medulară (monoplegii, paraplegii); paralizii de nerv optic, auditiv sau facial;
- *complicaţii senzoriale*: otice (hipoacuzie sau surditate printr-un proces de meningonevrită sau labirintită), oculare (conjunctivită, iridociclită, papilită, cecitate);
- *complicaţii toxice*: miocardită, hepatită, nefrită, suprarenalită;

– *complicaţii septice*: pericardită, endocardită, artrite.

Sechele: pot să apară la 10% dintre bolnavi: comiţialitate, pareze, paralizii, hidrocefalie, deficit intelectual, nanism, diabet insipid, adipozitate diencefalo-hipofizară.

Evoluţie şi prognostic. Cazurile tratate se vindecă în proporţie de peste 90%. Meningita netratată evoluează spre deces.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv de meningită meningococică coroborează: a - *elemente clinice* (febră, cefalee, vărsături, semne meningiene); b - *context epidemiologic* (când se poate preciza); c - *date de laborator*.

Datele de laborator:

– *evidenţierea meningococului* în lichidul cefalorahidian şi/sau izolarea acestuia din l.c.r., sânge, exsudat faringian, erupţie. *Hemocultura* este pozitivă la 30% din bolnavii cu meningită meningococică.
– *evidenţierea antigenelor meningococice* în l.c.r. prin contra-imuno-electroforeza (CIE) sau latex-aglutinare şi mai recent *cercetarea ADN-ului microbian* prin PCR. Modificările l.c.r. sunt similare cu cele întâlnite în meningitele purulente. Hematologic: leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerat.

Diagnosticul diferenţial. *La debut*, diagnosticul diferenţial se va face cu: virozele respiratorii, angine, reumatism, apendicita acută, toxiinfecţii alimentare.

În *perioada de stare*: alte meningite purulente. Meningita meningococică „decapitată", cea aflată în stadiul iniţial sau forma toxică, fulgerătoare şi care se însoţesc de un lichid cefalorahidian clar vor trebuie să fie diferenţiate de restul meningitelor cu lichid clar (virale, tuberculoasă, simpatice, leptospirotică). În cazul meningitei concomitente sau consecutive meningococcemiei se impune diferenţierea de restul septicemiilor.

Tratament

Tratamentul meningitei meningococice este o urgenţă.

Tratamentul etiotrop. *Penicilina G* şi *ampicilina*, care deşi au penetraţie redusă în l.c.r., sunt eficiente datorită marii sensibilităţi a meningococului la aceste antibiotice. Sunt foarte active pe majoritatea tulpinilor de meningococ.

Penicilina G: doză de 250.000 U.I./kgc/zi, iar ampicilina 100 mg/kgc/zi la adult şi 200-400 mg/kgc/zi la sugar. Durata terapiei este 7 zile. În cazul alergiei la betalactamine se administrează cloramfenicol 50 mg/kgc/zi la adult şi 100 mg/kgc/zi la sugar, cu aceeaşi durată. Cefalosporinele de generaţia III – ceftriaxonă în doză unică de 2-4 g/zi la adult şi 50-100 mg/kgc/zi la copil. În meningita meningococică cu meningococcemie (în lipsa criteriilor de gravitate stabilite de Stiehm-Damrosch) se recomandă aceeaşi posologie. În formele supraacute doza de penicilina G va fi de 5.000.000-10.000.000 U.I. administrată intravenos la 6 ore.

Terapia patogenică se instituie concomitent cu cea etiotropă:

– antiedematoase cerebrale (manitol 10-20%, glucoză hipertonă, furosemid şi dexametazonă);

- combaterea colapsului prin utilizarea de plasmă, sânge, albumină sau soluţii macromoleculare (dextran);
- combaterea CID-ului administrând heparină;
- combaterea acidozei metabolice cu soluţii de bicarbonat de sodiu;
- combaterea insuficienţei respiratorii – oxigen, aspirarea secreţiilor faringiene.

Tratamentul simptomatic combate febra, vărsăturile, constipaţia.

Tratamentul igieno-dietetic. Răspunsul la pat se menţine până la normalizarea clinică a l.c.r. Alimentaţia se va prescrie în funcţie de gravitatea formei clinice.

Tratamentul profilactic. Contacţii din focarul familial ca şi cei din colectivităţile de copiii şi purtătorii nasofaringieni de meningococ vor fi supuşi antibioprofilaxiei, cu: rifampicina 5 zile.

VIII.1.1.2. Meningita pneumococică

Etiologie. *Streptococcus pneumoniae*, diplococ Gram-pozitiv.Această meningită este apanajul vârstei adulte; deţine primul loc între meningitele purulente la adult şi meningitele recurenţiale.

Patogenie. Factori favorizanţi: focare primare (pneumonii, sinuzite, endocardite); existenţa de breşe în cutia craniană sau medular prin care meningele comunică cu exteriorul (fracturi, spină bifidă, meningioame, sinus pilonidal); rezistenţă scăzută la infecţie (boli cronice, splenectomie, alcoolism).

Tablou clinic.

Debut brusc cu comă instalată în primele 24 ore; sindrom intens de contractură meningiană; lichid cefalorahidian purulent; tendinţe la recurente.

Rata mortalităţii foarte mare (30- 60 %).

Factori de prognostic negativ: vârsta avansată , prezenţa pneumococului.

Complicaţii extraneurologice şi evoluţia prelungită a bolii anterior iniţierii terapiei.

Pentru pneumococul rezistent la Penicilina:

- Vancomicină 30-40 mg/kgc/zi;
- Rifa 10-20 mg/kgc/zi;
- Cloramfenicol 75-100 mg/kgc(copii) 3 g/zi (adult).

Tratament etiologic:

- Penicilină G: adult - 16 mil. U.I/zi; copil - 400.000 ui/kgc/zi;
- Ampicilina: adult-10-12g/zi; copil-400mg/kgc/zi;
- Cefalosporine generaţia III: Ceftriaxona sau Cefotaxima - 3-4g/zi;

Pentru pneumococul rezistent la Penicilină:

- Vancomicină 30-40 mg/kgc/zi
- Rifa 10-20 mg/kgc/zi
- Cloramfenicol 75-100 mg/ kgc(copii), 3 g/zi (adult).

Durata terapiei este de 14 zile, iar terapia patogenică este identică cu a

meningitei meningococice.

VIII.1.1.3. Meningita cu *Haemophilus Influenzae*

Meningita cu *Haemophilus influenzae* apare îndeosebi la copilul sub 5 ani, în special la sugar şi, rareori, la adultul cu deficit imun.

Etiologie. *Haemophilus influenzae* face parte din familia *Brucellaceae*, genul *Haemophilus*; este un cocobacil Gram negativ, pleiomorf, imobil, aerob, patogen strict uman şi cu dimensiunea de 0,2-0,5 μm. Prezintă o capsulă polizaharidică specifică, ale cărei antigene au stat la baza clasificării în 6 tipuri serologice denumite cu litere de la *a* la *f*. Serotipul *b* este prezent în meningita la nou-născut, sugar şi copilul până la 5 ani.

Factorii de patogenitate sunt reprezentaţi de:

- capsula polizaharidică şi lipopolizaharidele din peretele celular;
- IgA proteaza;
- endotoxina (LPZ);
- proteine bacteriene membranare.

Cultivă pe medii cu sânge (bacterie hemoglobinofilă), geloză-chocolat. Coloniile sunt mici, transparente, netede pentru forma S (virulentă) şi granuloase pentru forma R (non-virulentă).

Sensibilitatea la antibiotice prezintă o deosebită importanţă practică, din cauza modificărilor de sensibilitate apărute de-a lungul anilor.

Tabel 8.3. *Sensibilitatea la chimioterapice şi la antibiotice a Hib*

Substanţa antimicrobiană	Sensibilitate	Observaţii
Ampicilină	În scădere, existând în SUA şi Spania 30% -50% tulpini rezistente	Erau antibiotice de elecţie. Asocierea clasică: ampicilină+cloramfenicol
Cloramfenicol	În scădere,fiind semnalate în Spania 50% tulpini rezistente	
Cefalosporine de a 3-a generaţie: - cefotaxim - ceftriaxonă	Foarte sensibile	Tind să ia locul antibioticelor clasice
Chinolone sistemice: -ciprofloxacina	Foarte sensibilă	-idem-

Epidemiologie. Meningita este determinată de serotipul b al *H.influenzae,* deosebit de virulent.

Sursa de infecţie este strict umană, reprezentată de bolnavi sau purtători sănătoşi de *H. influenzae.*

Transmiterea este aerogenă.

Receptivitatea este maximă la sugar, copil până la 5 ani, după care descreşte datorită imunizărilor oculte sau încrucişate determinate de infecţii subclinice sau produse de alţi bacili Gram negativi. Foarte rar, meningita cu

H.influenzae se poate manifesta şi la adult, aproape întotdeauna asociată cu deficit imunologic (etilism, corticoterapie, splenectomie).

Patogenie. Agentul patogen pătrunde pe cale aerogenă la nivelul mucoasei oro şi nazofaringiene, unde aderă şi se multiplică, şi datorită factorilor de patogenitate determina străbaterea barierei hematomeningiene.

Tablou clinic. *Debutul* este insidios printr-o infecţie respiratorie sau otită cu progresia spre meningită, iar după 24 ore apar vărsături şi refuzul alimentaţiei.

În *perioada de stare*, apare sindrom meningian şi fenomene respiratorii, digestive (vărsături şi diaree), erupţie şi convulsii. L.c.r. este purulent, hipertensiv cu celularitate de mii de elemente/mm^3, polimorfonucleare neutrofile peste 90%, proteinorahie crescută, glicorahie scăzută şi clorurorahie normală. Evoluţia este trenantă cu recăderi şi complicaţii.

Complicaţii şi sechele. Complicaţia cea mai frecventă este *hematomul subdural* (hipertensiune endocraniană, convulsii, bombarea fontanelei anterioare, creşterea perimetrelor craniene, edem papilar sau hemoragie retiniană obiectivată la examenul fundului de ochi). Alte complicaţii: tromboflebite cerebrale, hidrocefalie, surditate, paralizii periferice, scăderea acuităţii vizuale.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv*: vârsta sub 5 ani, absenţa vaccinării; clinic: meningită purulentă şi examene laborator; evidenţierea *H.influenzae* prin: bacterioscopie directă; evidenţierea antigenelor bacteriene prin CIE şi latex-aglutinare; - hemocultură şi cultura l.c.r.

Diagnosticul diferenţial se va face cu celelalte meningite purulente.

Tratament

Tratamentul etiologic de primointenţie se realizează cu următoarele scheme:

- ampicilină - 100 mg/kgc/zi la copil şi 50 mg/kgc/zi la adult + cloramfenicol 50 mg/kgc/zi la nou-născut şi adult, 100 mg/kgc/zi la sugar. Pentru tulpinile de *H.influenzae* rezistente la ampicilină şi cloramfenicol se utilizează cefalosporinelor de generaţia a III-a;
- ceftriaxona (50 mg/kgc/zi i.v., în doză unică);
- cefotaxima (100-200 mg/kgc/zi la sugar i.v. la 6 sau 8 ore);
- fluorochinolone (Ciprofloxacina 400 mg/zi i.v. la 12 ore (la adult).

Durata terapiei este 21 zile.

Tratamentul patogenic este similar cu al celorlalte meningite purulente. Se recomandă administrarea dexametazonei anterior introducerii antibioticului, în scopul reducerii riscului surdităţii.

Tratamentul complicaţiilor – hematomul subdural necesită puncţii evacuatoare repetate sau intervenţie neurochirurgicală.

Terapia profilactică: vaccinare.

VIII.1.1.4. Meningita stafilococică

Este o meningită rar întâlnită, care se constituie primar la pacienţii cu

defecte congenitale ale SNC (incluzând pacienţi cu manopere neurochirurgicale sau traumatisme cerebrale). Frecvent se constituie ca o meningită secundară unor infecţii sistemice stafilococice, unor infecţii de vecinătate (afecţiuni ORL, sinuzite, otomastoidite, osteite, osteomielite vertebrale, abces cerebral, tromboze de sinus cavernos) sau unor infecţii la distanţă (endocardite, procese trombembolice).

Etiologie. Stafilococii – coci Gram pozitiv nesporulaţi, facultativ anaerobi, aşezaţi în ciorchine, foarte rezistenţi în mediul extern, cresc bine pe mediile uzuale de cultură.

Se diferenţiază în: a) stafilococi coagulazo-pozitiv patogeni (*S.aureus* – care produce pigment auriu, hemoliză şi coagulază); b)stafilococi coagulazo - negativ (*S.epidermidis* şi *S.saprophiticus*).

Stafilococii patogeni coagulazo-pozitiv elaborează:

- enzime (coagulază, fibrinoliză, catalază, hialuronidază, protează, lipază, betalactamază);
- toxine (α-toxina – cu acţiune dermonecrotică, β-toxina – componentă a membranei celulare, γ-toxină – rol în boala diareică, leucocidină – induce granulopenie, enterotoxine, toxine exfoliante cu rol de superantigene, care induc SSSS – Staphylococcal Scalded Skin Syndrome şi TSS – şocul toxic stafilococic).

Epidemiologie. Transmiterea stafilococilor se face aerogen sau prin contact direct şi indirect. Stafilococii colonizează tegumentele, făcând parte din flora saprofită, mai ales la foliculul pilos şi prin glandele sebacee şi uneori tractul intestinal. 80% din copii şi frecvent adulţii sunt purtători sănătoşi de stafilococ nazal sau faringian.

Patogenie. Apariţia meningitei stafilococice se face cel mai frecvent secundar unui focar supurativ de vecinătate sau unui focar la distanţă asociat cu bacteriemie sau septicemie stafilococică.

Factori favorizanţi: infecţii localizate de vecinătate (abcese epidurale, abcese subdurale); existenţa de focare ORL (abces, sinuzită, otite, otomastoidită); efectuarea de manevre neurochirurgicale (infecţii pe şunt ventriculo-peritoneal, craniotomie) sau traumatisme craniene; existenţa defectelor congenitale (spina bifida, meningomielocel, fistule congenitale, chist dermoid); meningite metastatice în cursul unei septicemii stafilococice sau endocardite stafilococice.

Terenul pe care survine meningita stafilococică sunt: diabetul zaharat, boli maligne, insuficienţa renală, imunosupresia, sinus pilonidal.

Propagarea stafilococului spre meninge se realizează pe diferite căi: *calea hematogenă* (rară, cel mai frecvent secundar bacteriemiei); *calea limfatică*; *prin contiguitate* (de la focare supurate de vecinătate); *calea directă*: iatrogenă (rahianestezii, postoperatorie, pe şunt ventriculo-peritoneal), postraumatică, osteomielita corpilor vertebrali.

Meningita stafilococică se constituie ca frecvenţă a doua cauză de infecţie pe şuntul ventriculo-peritoneal (fiind responsabilă de 12-30% cazuri) iar între meningitele nozocomiale până la 20% dintre cazuri.

Tablou clinic. Sindromul meningian este bine exprimat clinic: sindromul encefalitic este frecvent, concretizându-se în pareze, paralizii, convulsii şi tulburări de conştient. Meningita stafilococică are o evoluţie clinică severă mai ales în contextul semnelor de septicemie în care survine de obicei.

Forme clinice:

Meningita stafilococică pe şunt ventriculo-peritoneal este o meningită iatrogenă, cu stafilococi de spital, multiplurezistenţi la antibiotice, având o evoluţie severă şi necesitând înlocuirea valvei.

Meningita stafilococică din septicemiile stafilococice, cu şoc infecţios poate prezenta erupţie cutanată.

Meningita stafilococică secundară trombozei de sinus cavernos din stafilococia malignă a feţii, prezintă simptomatologie severă, echimoze şi protruzie de glob ocular.

Meningita stafilococică la copil, are în 80% din cazuri, din factori predispozanţi (> 50%) un şunt ventriculo-peritoneal.

Diagnostic. Diagnosticul este sugerat de existenţa focarului iniţial (furuncul, stafilococia feţei etc.).

Diagnostic pozitiv: *epidemiologic* (când se poate preciza), *clinic* (febră, cefalee, vărsături, sindrom meningian asociat cu tabloul clinic de septicemie stafilococică) şi de *laborator* (l.c.r. hipertensiv, purulent, cu mii de elemente/mm^3, cu PMN 100%, glicorahie scăzută, albuminorahie crescută (> 1 g/l) iar examenul direct evidenţiază coci Gram pozitivi în ciorchine sau grămezi, cultura l.c.r.).

Diagnosticul diferenţial: alte meningite bacteriene cu l.c.r. purulent.

Complicaţii: *abcesul cerebral* caracterizat prin: febră, cefalee intensă, semne de hipertensiune intracraniană (vărsături, bradicardie, examenul fundului de ochi cu stază papilară) şi semne de focalizare; uşoară celularitate; albuminorahie moderată. Tratamentul este neurochirurgical.

Prognostic. Mortalitatea la adulţi este > 50%. Meningita stafilococică constituie ca frecvenţă a 2-a cauză de infecţie pe şunt ventriculo-peritoneal. Prognosticul abcesului pe şunt este mai favorabil, mortalitatea mai redusă (18%), în cazul meningitelor postoperatorii faţă de cele cu pătrundere hematogenă.

Tratament. *Terapia etiologică:* oxacilină (6-12 g/zi) + rifampicină (15-20 mg/kgc/zi la copil şi 10 mg/kgc/zi la adult) + ceftazidim (100 mg/kgc/zi);sau ceftazidim+ciprofloxacina.

Pentru stafilococii meticilino-rezistenţi (MRS): vancomicina 2 g/zi adult şi 15 mg/kgc/zi la copil, administrat i.v. + rifampicină; rifampicină + fluorochinolone (pefloxacina sau ciprofloxacina); cefotaxima + fosfomicina.

Durata tratamentului meningitei este de 14 zile.

VIII.1.1.5. Epidurita stafilococică

Definiţie. Localizarea infecţiei la nivelului ţesutului gras dintre canalul vertebral şi *dura mater*; situat la orice nivel al canalului rahidian, dar mai frecvent

lombar. Poarta de intrare poate fi: furuncul, sepsis stafilococic sau osteomielita corpilor vertebrali.

Clinic evoluează în 4 stadii: 1. rahialgii; 2. dureri radiculare; 3. tulburări de sensibilitate şi sfincteriene; 4. paralizii membre inferioare.

Diagnostic pozitiv: orice pacient cu dureri ale coloanei lombare şi simptome radiculare, o infecţie stafilococică în antecedentele recente, ex. laborator (puncţie lombară în 2 timpi: leucocitoză, albuminorahie crescută, cultură pozitivă pentru stafilococ), computer tomograf cerebral, RMN.

VIII.1.1.6. Meningita determinată de *Enterobacteriaceae*

Meningita determinată de enterobacterii este o afecţiune severă prin germenii implicaţi, terenul pe care evoluează, multipla rezistenţă la antibiotice a germenilor determinanţi, complicaţii şi mortalitatea ridicată.

Etiologie. Familia *Enterobacteriaceae cuprinde*: *E.coli, Enterobacter, Salmonella, Proteus, Klebsiella pneumoniae*.

Patogenie. Din punct de vedere patogenic meningita poate fi: *primitivă (rară),* cu *E.coli* la vârstnici; *secundară* (frecventă) posttraumatică sau nosocomială (intervenţie neurochirurgicală, puncţie rahidiană) sau în cursul unei septicemii.

Factori favorizanţi: teren imunodeprimat (nou-născuţi, sugari cu distrofie, vârstnici, alcoolici, splenectomizaţi, infectaţi HIV/SIDA, cu hemopatii maligne, corticoterapia prelungită).

Tablou clinic. *Meningită primitivă* la vârstnici are tablou clinic silenţios, iar la nou-născuţi cu instalare rapidă a comei. În *meningita secundară* simptomele pot fi interpretate în contextul bolii de bază.

Diagnosticul pozitiv este funcţie de vârstă şi imunodepresie. Examen de laborator (izolarea agentului cauzal prin culturi pe medii selective din l.c.r., sânge).

Evoluţie. Prognosticul meningitelor determinate de enterobacterii este foarte grav, mortalitatea fiind ≥ 50%.

Tratament. În *meningita primitivă* cu *E.coli:* cefalosporine de gen. III: cefotaximă 100 mg/kgc/zi sau ceftriaxonă 50 mg/kgc/zi.

În *meningita secundară* (cu BGN multiplurezistenţi): cefalosporine gen. III (ceftriaxonă sau ceftazidima 100 mg/kgc/zo i.v. la 8 ore) + fluorochinolone; ciprofloxacină 400 mg i.v. sau pefloxacină 800 mg, la 12 ore, i.v. + ureidopeniciline (azlocilina: 200 mg/kgc/zi la 8 ore, i.v.).

Durata tratamentului este 3-5 săptămâni.

VIII.1.1.7. Meningita cu *Pseudomonas aeruginosa*

Meningita cu *Pseudomonas aeruginosa* este rară şi are evoluţie severă.

Patogenie. Interesarea meningelui se produce prin: *inoculare directă* a bacilului piocianic în spaţiul subarahnoidian(prin puncţie rahidiană, rahianestezie, mielografie, intervenţie neurochirurgicală); *contiguitate* de la un focar septic de vecinătate (otită medie cronică, sinuzită); *diseminare hematogenă* în cursul unei septicemii.

Tablou clinic. În cazul meningitelor de inoculare, fenomenele clinice apar după un interval de 1-5 zile de la manopera exploratorie sau terapeutică. Debutul este brusc prin febră, frisoane, cefalee violentă, semne de contractură meningiană şi fenomene encefalitice (convulsii, agitaţie psihomotorie). Meningita de propagare ca şi cea metastatică are simptome clinice mai dificil de diferenţiat, ele intricându-se cu cele ale afecţiunii iniţiale.

Diagnostic *pozitiv*: *anamneza* (explorare neurochirurgicală, focar septic ORL sau infecţie sistemică); examen *clinic*; examen de *laborator* (l.c.r., hemoculturi).

Evoluţie. Evoluţia meningitei cu bacil piocianic este severă. *Complicaţii*: cloazonare, *arahnoidită* şi pioventriculită. Mortalitatea este ridicată (≥ 50%) şi *sechelele* sunt: hidrocefalie, atrofie cerebrală, pareze, paralizii.

Tratament

Tratamentul etiologic utilizează mai multe scheme:

- ceftazidima + aminoglicozid este tratament de primointenţie şi pentru tulpini de *Ps.aeruginosa* producătoare de cefalosporinază;
- ciprofloxacina 400 mg/zi i.v. la 12 ore sau 8 ore + piperacilina 200 mg/kgc/zi la adult şi 250 mg/kgc/zi la copii i.v. la 8 ore.

VIII.1.1.8. Meningite bacteriene neonatale

Au gravitate deosebită, mai ales la prematuri, având o mortalitate de 50%.

Etiologie. Bacteriile frecvent întâlnite în meningitele neonatale reflectă flora maternă (vaginală sau perineală); streptococi grup A,B,C,D şi G, bacili enterici Gram negativi, *Listeria monocytogenes.*

În ordinea frecvenţei, agenţii etiologici sunt: *L.monocytogenes,* streptococul din grupul D, BGN (*Klebsiella sp., Enterobacter sp*.), *H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, N.meningitidis, Staphylococcus aureus* şi *S.epidermidis* (mult mai rar implicaţi).

Epidemiologie. Meningita, în perioada neonatală, nu este decât excepţional secundară difuzării infecţiei, plecând de la un focar acut; ea survine sau se asociază unei bacteriemii.

Factori favorizanţi

Factori fetali. Greutatea la naştere < 2500 g, imundepresia, infecţii nosocomiale, în care sunt implicaţi *Staphylococcus epidermidis* şi bacili Gram negativi non-fermentativi.

Tabelul 8.4. *Etiologia meningitelor nou-născutului*

Agenţi etiologici	
Bacterii Gram pozitive	Streptococ: grup A, B, C, D, G
	Listeria monocytogenes *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pneumoniae*
Bacterii Gram negative	*Escherichia coli* *Klebsiella,Enterobacter şi Serratia* *Pseudomonas spp.* *Acinetobacter* *Haemophilus influenzae* *Citrobacter diversus* *Salmonella spp*

Factori materni: sindrom febril la mamă, ruptura prematură de membrane.

Factori ce ţin de mediu sau echipament medical contaminat.

Factori de virulenţă ai microorganismelor ce le conferă capacitate invazivă.

Stafilococii. *S.epidermidis* şi *S.aureus* sunt dobândiţi în spital în urma utilizării cateterelor endovenoase.

Listeria monocytogenes. Sursa de infecţie a nou-născutului este colonizarea tractului genital sau infecţia subclinică a mamei, care o transferă copilului în timpul naşterii.

Bacili Gram negativi. *E.coli* (virulent prin capsula de carbohidrat); *Enterobacter spp*; *Ps.aeruginosa*; *N.meningitidis, H.influenzae*.

Patogenie:

- însămânţare bacteriană în uter sau după naştere;
- colonizarea, pătrunderea şi multiplicarea germenilor în celulele epiteliale intestinale, pulmonare, cutanate;
- bacteriemie;
- localizarea în plexurile coroide;
- răspuns inflamator - meningită.

Tablou clinic

Există 2 forme:

Meningita precoce se manifestă în prima săptămână de viaţă în cadrul septicemiei materno-fetale prin: *semne neurologice* (hipotonie, apnee, nistagmus, hemiplegie, dispariţia reflexelor arhaice); *semne encefalitice* (ţipăt encefalitic, somnolenţă, convulsii); *semne meningiene* (bombarea fontanelei, semnul Lesage). Prognosticul este rezervat.

Meningita tardivă – se manifestă după a 7-a zi de viaţă, în prezenţa unei infecţii localizate extrameningiene (pneumonie, osteomielită, otită), în prezenţa somnolenţei şi convulsii, refuzul alimentaţiei, febră, simptome neurologice (iritabilitate, bombarea fontanelei anterioare, hipertonie musculară, paralizii de nervi cranieni).

Evoluţie. Prognosticul este rezervat, iar mortalitatea variază între 15–20%.

Complicaţii: edemul cerebral, ventriculită, abces cerebral, hidrocefalie.

Sechele: retard psihomotor, epilepsie, cecitate corticală, surditate, parapareză spastică, hipoacuzie, retard mental.

Diagnosticul *pozitiv*: *anamneza* (infecţia maternă, prematuritatea, naşterile dificile); *clinic*; *ex. laborator* (ex. l.c.r.: bacterioscopia directă, izolarea germenilor prin culturi pe medii selective din l.c.r., sânge etc.; determinarea antigenelor bacteriene prin CIE sau latex-aglutinare). *Examene complementare*: IgM crescute în ser, neutropenia, trombocitopenia.

Diagnosticul diferenţial: hemoragia meningee, malformaţii cardiace, infecţii cu v. citomegalic sau v. herpetic, lues congenital.

Prognosticul este rezervat.

Tratament

Meningita cu Listeria monocytogenes: ampicilina 100-300 mg/kgc/zi asociată cu gentamicină 7,5 mg/kgc/zi. Pacienţii alergici la penicilină vor primi ca tratament alternativ cotrimoxazol. Durata tratamentului variază între 3-6 săptămâni.

Meningita cu E.coli: ampicilina 200-300 mg/kgc/zi i.v. asociată cu gentamicină 5-7,5 mg/kgc/zi sau cloramfenicol. În cazul rezistenţei la ampicilină: *ceftriaxonă* 100 mg/kgc/zi sau *cefotaximă* 100 mg/kgc/zi. Durata tratamentului este 21 zile.

VIII.1.1.9. Meningita pe shunt

Meningitele survenite pe shunt (ventriculo – peritoneal, ventriculo- atrial sau ventriculo- pleural au o incidenţă 0, 15- 39 % survenind de regulă postoperator ca infecţie nosocomială.

Cateterele intraventriculare permit monitorizarea presiunii intracraniene şi drenaj extern de lcr şi se pot complica cu meningit şi ventriculite.

Ca şi ***etiologie***, aceste infecţii sunt determinate de regulă de bacterii Gram – pozitiv (stafilococi coagulazo negativ, *S. aureus)*, Bacili Gram – negativi (*E. Coli, Klebiella, Proteus, Pseudomonas)*.

Mai rar implicaţi sunt: *Propioni bacterium, Clostridium, Listeria, Corynebacterium, Haemphilus, Neisseria, Mycobacterium tuberculosus, Mycobacterium fortuitum*; fungi (C*andida spp, Criptococcus neoformans, Coccidioides Immitis*).

Manifestări clinice:

- febra- inconstantă ± anorexie, apatie, astenie;
- manifestări locale: dureri peritoniale (la capătul distal al shuntului sau la plaga operatorie);
- secreţie purulentă la nivelul sau semne de inflamaţii de-a lungul traiectului subcutanat al shuntului;
- semne de hipertensiune intracraniană – cefalee, vărsături, tulburări de conştient;
- semne de infecţie la capătul proximal al shuntului;
- semnele meningiene lipsesc de regulă.

Diagnostic

Diagnostic de laborator:

- ex. LCR evidenţiază pleiocitoză moderată;
- hemocultură (pentru diagnosticul infecţiei pe shunt ventriculo-atrial);
- serologic: determinarea titrului Ac anti S epidermidis;
- teste nespecifice (hemoleucograma, echografie abdominală, CT cerebrală/abdominală, proteina C reactivă).

Tratament

Antibiotice: Vancomicină (2 g/zi, i.v) + Rifampicină (600 mg/ zi) sau Meropenem/ Ceftriaxonă/ Cefotaximă.

VIII.1.2. MENINGITE ACUTE VIRALE

Se caracterizează prin: debut brusc, sindrom meningian moderat, pleiocitoză variabilă, predominanţă limfocitară şi evoluţie benignă.

Etiologie în ordinea frecvenţei:

Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare
Enterovirusuri	v.urlian	v.Herpes simplex tip 1
v.Herpes simplex tip 2	v.herpetic tip 6	Cytomegalovirus
Arbovirusuri	v.Amstrong	v.Epstein-Barr
		v.gripale A,B
		v.rujeolic
		Rotavirus
		Parvovirus

Patogenie. Poarta de intrare poate fi:

- *digestivă* (pentru enterovirusuri);
- *respiratorie (*mixovirusuri, v.herpetice)*;*
- *cutanată* (arbovirusuri).

Virusurile se multiplică la poarta de intrare, trec în sânge (viremie) şi apoi trec în meninge.

Tablou clinic. Debutul este brusc cu febra, cefalee, fotofobie, vărsături, constipaţie; iar perioada de stare începe cu tabloul clinic de meningita acută în prezenţa febrei, uneori cu mialgii (*v.Coxachie*) sau cu erupţie maculopapuloasă (*v.ECHO*).

Diagnostic pozitiv:

- examenul l.c.r.: (clar, 50-1000 elemente/mm^3, limfocitoză 90-100%, albuminorahie crescută, glicorahie şi clororurorahie normale; cultură);
- examen serologic (R.C.F, reacţii de neutralizare, imunoflorescenţa directă);

– teste complementare (viteza de sedimentare a hematiilor, leucograma: leucopenie cu limfomonocitoză, fund de ochi, CT cerebral, RMN, radiografii de sinusuri şi mastoide).

Meningitele cu enterovirusuri *(v.Coxachie, Echovirus,* enterovirusurile)

Clinic asociază: diaree, erupţie rujeoliformă, rubeoliformă, mialgii (*Coxachie*), fenomene encefalitice, herpangină sau stomatită enterovirală veziculară cu exantem (Enterovirusul 71).

Examenul l.c.r.: 100-1000 elemente/mm^3, limfocite > 50%, albumina normală sau crescută; glicorahie normală sau crescută.

Durata bolii este de circa o săptămână.

Meningita herpetică

Meningita herpetică este determinată de v.*Herpes simplex* tip 1 şi 2, v.varicelo-zosterian, v.*Epstein-Barr*, cytomegalovirus, herpes virus tip 6.

Coriomeningita limfocitară Amstrong

Incubaţie: 7-14 zile.

Are *debut* gripal; poate fi şi asimptomatic sau cu manifestări minore.

Examenul l.c.r. este identic cu al meningitelor virale, pleiocitoza putând persista câteva săptămâni.

Durata bolii este prelungită.

Meningita multirecurenţială a lui Mollaret

Apare la tineri, în interval foarte scurt (< 1 oră), cu febră şi convulsii, în episoade recurente. L.c.r. este clar, cu 1000-2000 elemente/mm^3, cu limfocitoză 50% şi polinucleoză 50% şi celule mononucleare. În 24 ore monocitele şi polinuclearele dispar iar după 7 zile, lichidul se normalizează. Recurenţele survin la intervale mari iniţial, iar apoi la intervale mai scurte.

Diagnosticul diferenţial al meningitelor virale

Meningite bacteriene	Meningită t.b.c.	Meningită fungică	Meningită cu spirochete	Meningite de vecinătate	Procese expansive endocraniene
Purulenţă la debut		*Cryptoccocus neoformans*	Leptospire	Otite	Tumori
„decapitate”		Candida sp.	Treponeme	Otomastoidite	Leucoze
Brucella		Coccidioides imitis		Sinuzite	
Mycoplasma		Histoplasma			
Borrelia burgdorferi					

Tratament: antiedematoase cerebrale, antinflamatorii, imunomodulatori.

VIII.1.3. MENINGITA TUBERCULOASĂ

Meningita tuberculoasă reprezintă localizarea meningiană a tuberculozei, infecţie determinată de pătrunderea şi multiplicarea în organism a bacilului *Mycobacterium tuberculosis,* în condiţii de scădere a imunităţii organismului.

Epidemiologie. Meningita tuberculoasă rămâne o boală de o gravitate deosebită în pofida progreselor metodelor de diagnostic, rapidităţii acestora precum şi antibioticoterapiei. Frecvenţa destul de ridicată a meningitei tuberculoase precum şi mortalitatea crescută de datorează şi altor factori:

- lipsa (în România) a unei metode rapide şi sigure de diagnostic;
- prescrierea de antituberculoase înaintea examenelor bacteriologice;
- creşterea incidenţei tuberculozei pe glob şi interacţiunea dintre epidemia infecţiei cu bacilul Koch şi infecţiei cu HIV;
- factorii demografici: creşterea populaţiei;
- debutul atipic.

Clasic, meningita tuberculoasă nu are predilecţie sezonieră, incidenţa bolii fiind similară în toate anotimpurile. Meningita tuberculoasă este considerată boala copilăriei, ca o complicaţie a primoinfecţiei cu maximum în primii 3 ani de viaţă.

Etiologie. În etiologia meningitei tuberculoase sunt implicate mycobacteriile de tipul *M.tuberculosis* şi mai rar *M.bovis* şi *M.africanum*.

Mycobacteriile implicate sunt bacili acido-alcoolo-rezistenţi cu structură complexă şi dimensiuni cuprinse între 1-5/0,2-0,3 μm. La microscopia optică (coloraţia Ziehn-Nielsen) bacilii apar izolaţi sau dispuşi în grămezi, uneori cu structură granulară. Microscopia electronică a bacilului Koch evidenţiază peretele celular, membrana citoplasmatică lipoproteică şi nucleul. În structura peretelui intră lipide, proteine şi polizaharide care îi conferă patogenitate şi antigenitate.

M.tuberculosis este relativ rezistent în mediul extern. În produsele patologice, el supravieţuieşte până la un an la întuneric şi câteva luni la lumină. Cultivă numai pe medii complexe îmbogăţite (Lowenstein-Jensen). La temperaturi optime de 37^{o}C cultivă foarte lent; după 2-4 săptămâni apar colonii rugoase conopidiforme de culoare crem-bej. În raport de capacitatea patogenă, bacilul Koch formează corzi stufoase („cord factor").

Patogenie. *M.tuberculosis* ajunge în nevrax prin:

- diseminare hematogenă în cadrul primoinfecţiei (granulie sau miliara tuberculoasă);
- de la un focar tuberculos preexistent, situat la distanţă de nevrax;
- prin însămânţare directă, intrarahidiană de la un morb Pott.

Infecţia tuberculoasă cerebrospinală are loc la nivelul *pia mater, arahnoidă,* plexurile coroide şi structurile superficiale ale SNC.

Factorii favorizanţi: condiţii socio-economice precare; bolile consumptive cronice (diabet, ciroză, etilism, neoplazii, boli hematologice, boli autoimune); infecţia HIV; terapia imunosupresoare; focarele tuberculoase neglijate.

Tuberculoza sistemului nervos central la adult este aproape întotdeauna secundară unui focar tuberculos latent sau a unei tuberculoze pulmonare active. La copil, meningita este secundară complexului primar care disemineză hematogen. *B.Koch* din sânge pot ajunge în l.c.r. prin traversarea barierei hematomeningee, în meninge sau din plexurile coroide şi sunt transportate din ventriculi, în spaţiile subarahnoidiene şi nevrax.

Există două mecanisme:

1. activarea sistemului monocite/macrofage şi al limfocitelor T cu eliberare de citokine (TNF-α, IL_1, IL_6)în l.c.r.:
2. deprimarea temporară şi reversibilă a imunităţii celulare prin scăderea numărului limfocitelor T CD_4.

Anatomie patologică. Meningita tuberculoasă este o meningită granulomatoasă cu: inflamaţia meningiană cu exsudat serofibrinos şi mici tuberculi diseminaţi; inflamaţia plexurilor coroide şi a epiteliului ventricular şi ependimar; inflamaţia arterelor cerebrale (arterite cu necroză fibrinoidă); tuberculoamele cerebrale (se comportă ca procese expansive intracerebrale); edemul cerebral. În formele grave se produc tulburări severe ale hemodinamicii l.c.r., cu apariţia hidrocefaliei.

Macroscopic, leziunea în meningita tuberculoasă apare la nivelul leptomeningelui şi este de tip exsudativ. Uneori, pot apare leziuni necrotice şi/sau proliferative pe meningele bazal (leptomeningita bazală).

Encefalita tuberculoasă şi tuberculomul sunt forme de tuberculoză cerebrală. Encefalita însoţeşte de obicei meningita tuberculoasă. Tuberculomul cerebral poate însoţi meningita tuberculoasă, localizându-se în cerebel, trunchiul cerebral şi emisferele cerebrale.

Microscopic, există zone de cazeum eozinofil de mărime variabilă, înconjurate de celule epiteloide, celule gigante (tip Langhans) şi macrofage.

Leziunile arahnoidiene se localizează în regiunea optochiasmatică bazală, fiind responsabile de cecitate.

Tabloul clinic. Tabloul clinic clasic are 4 stadii: stadiul prodromal; stadiul de iritaţie meningiană sau de debut; stadiul de suferinţă encefalică (perioada de stare); stadiul terminal.

Tabel 8.5. *Stadiile evolutive ale meningitei tuberculoase*

Stadiul	Simptome
I. Prodromal	- astenie - subfebrilitate - modificări de comportament
II. De iritaţie meningiană sau debut	- semne de iritaţie meningiană - alterări uşoare ale stării de conştienţă (confuzie) - semne de deficit focal neurologic (pareze de nervi cranieni)
III. De suferinţă encefalică	- atingeri majore ale stării de conştienţă (comă)
IV. Terminal	- paralizii, mişcări involuntare, convulsii, exitus

Stadiul prodromal. Stadiul prodromal este insidios, meningita tuberculoasă poate apare în condiţiile scăderii rezistenţei generale a organismului (gripă, tuse convulsivă, rujeolă, otită, tuberculoză), durata variind între 7-10 zile, mai rar 2-3 săptămâni. Prodromul: *la copii* este cu: iritabilitate, apatie, cefalee, scăderea apetitului şi a interesului pentru joacă, agitaţie, vărsături, dureri abdominale; *la adult cu*: stare de oboseală, depresie sau schimbări ale comportamentului.

***Stadiul de debut (de iritaţie meningiană*)**: febră, vărsături, contractură meningiană şi fenomene algice (cefalee rebelă, rahialgii, parestezie cutanată). Contractura poate fi intensă, realizând posturi caracteristice: crampa cefei sau contractura generalizată („cocoş de puşcă") sau latentă. Uneori se asociază şi fenomene din stadiul III, confuzii şi semne neurologice.

Se descriu debuturi: 1. pseudotifoidic; 2. convulsii; 3. paralizii; 4. pseudotumoral; 5. bronhopneumonie; 6. tulburări gastrointestinale; 8. manifestări spinale; 9. debut asimptomatic.

Perioada de stare. Apar fenomene de afectare a encefalului manifestate prin: tulburări de conştient, sindrom de trunchi cerebral, convulsii, paralizii de nervi cranieni, comă.

Sdr. encefalitic la copil se traduce prin ţipăt encefalitic, bruxism, convulsii, paralizii de nervi cranieni, iar la adult prin agitaţie psihomotorie, stare confuzională, delir, halucinaţii, somnolenţă, comă, paralizii de nervi cranieni şi nervi periferici (monplegii, hemiplegii), tulburări sfincteriene şi ale organelor de simţ (fotofobie, diplopie, hipoacuzie, hiperacuzie, acufene).

Simptomele generale sunt: febră, fenomene cardio-respiratorii (puls iniţial tahicardic, apoi bradicardic, tendinţă la hipotensiune); fenomene respiratorii (respiraţie neregulată, dispnee); fenomene digestive (anorexie, vărsături, constipaţie), fenomene renale (albuminorahie pasageră); monplegii, hemiplegii, diplegii, paralizii ale nervilor cranieni cu strabism şi diplopie; tulburări sfincteriene; tulburări vegetative.

Stadiul terminal se caracterizează prin comă profundă, decorticare, decerebrare, rigiditate, pupile midriatice, fixe puls tahicardic (> 120/minut), uneori neregulat, respiraţie neregulată tip Cheynne-Stokes, convulsii generalizate.

Forme clinice:

- *După vârstă:* la copil, la adolescent, la vârstnic;
- *Meningita tuberculoasă în infecţia HIV/SIDA*;
- *Manifestări clinice şi l.c.r. atipic: l.c.r. puriform* (>500 elememte/mm^3, PMN > 60%), *l.c.r. xantocrom, meningită seroasă* (l.c.r. normal).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv: *epidemiologic (*context anamnestic, noţiune de contact, provenienţă din focar, alte localizări tbc), *clinic* şi *de laborator.*

Examen de laborator:

Examenul l.c.r. este cel mai important pentru diagnostic. Clasic, în meningita tuberculoasă l.c.r. este clar, incolor, hipertensiv cu un grad moderat de pleiocitoză (între 50 şi 300-400 elemente/mm^3), majoritatea limfocite (80-90%);

hiperalbuminorahie (> 1 g/l), hipoglicorahie şi hipoclorurorahiei (< 650 mg/dl). Identificarea bacilului Koch în l.c.r., cultura pe mediul Löwenstein-Jensen în circa 3 săptămâni.

Metode imunologice: intradermoreacţie la tuberculină.

Examenul fundului de ochi: tuberculi coroidieni în 3-10% din cazuri.

Examene imagistice: radiografia toracică arată caracteristice tuberculoase (granulie, complex primar sau leziuni fibrocavitare); *angiografia carotidiană*; *tomografia computerizată* şi *rezonanţa magnetică nucleară*.

Electroencefalograma evidenţiază focare de unde lente şi disritmice mai ales la copil. Datele electroencefalografice se corelează cu severitatea meningitei şi gradul comei.

Metode moderne rapide de diagnostic: cromatografia gazoasă (determină prezenţa acidului tuberculostearic), *testul bioluminiscenţei* (se bazează pe infectarea *M.tuberculosis* viabile cu un fag purtător al genei luciferazei).

Examene serologice: testul ELISA (pentru detectarea antigenului 5 al *M.tuberculosis* în l.c.r.); PCR (pentru determinarea anticorpilor specifici în l.c.r.).

Determinarea TNFα.

Testul lacto-dehidrogenazei în l.c.r

Diagnosticul diferenţial a meningitei tuberculoase se face în primul rând cu meningitele cu l.c.r. clar. La pacienţii cu debut neurologic de focalizare meningita tuberculoasă va fi diferenţiată de: epidurite, hematoame, tumori, ischemii vasculare etc., mai ales cu ajutorul tomografiei axiale computerizate.

Tabel 8.6. *Diagnosticul diferenţial al meningitei tuberculoase*

1.	Meningite virale	CMV, V.urlian, V.herpes simplex, v.Epstein-Barr, v.rujeolic, enterovirusuri
2.	Meningite purulente	În primele ore sau "decapitate"
3.	Meningite bacteriene	Listeria, Leptospira, Salmonella, Spirochete
4.	Meningite cu protozoare	Toxoplasma, Naegleria
5.	Meningite fungice	Criptosporidium, Hystoplasma,Coccidioidium
6.	Abcese cerebrale	
7.	Infecţii de vecinătate	Otomastoidite
8.	Sarcoidoza SNC	
9.	Neoplazie SNC	

Evoluţie. Evoluţia este severă, cu complicaţii şi sechele neurologice şi sfârşit letal în absenţa tratamentului. Evoluţia meningitei tratate depinde de precocitatea terapiei.

Prognostic. Prognosticul meningitei tuberculoase care asociază, de regulă, şi suferinţă cerebrală (encefalita) rămâne încă rezervat, fiind dependent de următorii factori:precocitatea diagnosticului; stadiul neurologic al bolii la instituirea terapiei; iniţierea precoce a terapiei; prezenţa miliarei t.b.c.; etilismul cronic; vârsta foarte tânără; stadiul avansat al infecţiei HIV; complicaţiile vasculare; sensibilitatea *M.tuberculosis* la drogurile antituberculoase; capacitatea de apărare a gazdei; gradul de complianţă.

În ceea ce priveşte vârsta, mortalitatea cea mai ridicată se înregistrează la copiii sub 3 ani.

Tabel 87.*Elemente de prognostic*

Favorabile	Defavorabile
Vârsta medie: 3-15 ani Forma clinică medie Absenţa tulburărilor psihice Ameliorarea constantă a clorurilor (iniţial peste 6 g/l) şi a pleiocitozei	Vârsta < 3 ani Forma clinică gravă la începutul tratamentului Lipsa de ameliorarea a clorurilor şi a pleiocitozei Infecţia tuberculoasă generalizată

Complicaţii. Complicaţiile meningitei tuberculoase şi expresia lor clinică sunt redate în tabelul următor.

Tabelul 8.8. *Complicaţiile meningitei tuberculoase şi expresia lor clinică*

Complicaţii	Expresia clinică
- Hipertensiune intracraniană - Afectarea bazei sau trunchiului cerebral - Tulburări cerebral metabolice - Hiponatremie	- Tulburări de atenţie - Hipopituitarism - Nanism - Hipogonadism - Diabet insipid
- Arterita bazei sau a trunchiului cerebral - Fibroza leptomeningelui	- Afectarea de nervi cranieni (perechile III,VI,VII) în 20-40% din cazuri - Hipoxemie - Edem papilar
- Afectarea bazei sau a trunchiului - Arahnoidită optochiasmatică	- Tulburări neurovegetative - Tulburări endocrine
- Vascularite - Tuberculoame - Arahnoidită - Encefalită	- Convulsii generalizate sau focalizate - Deficite neurologice
- Encefalită - Tulburări metabolice iatrogene (HIN)	- Tulburări psihice, de comportament
- Fibroza leptomeningelui	- Hidrocefalie cu presiune normală

Tratament

Terapia etiologică

Antibioticoterapia se începe nu la certitudine, ci la suspiciunea ei, sugerată de clinică şi de modificările lichidului cefalorahidian; se utilizează cvadrupla asociere de droguri antituberculoase. Există antituberculoase majore (de primă linie) şi de linia a doua.

Durata terapiei este de 9 luni; din care 2 luni în spital cu 4 droguri, în regim 7/7 şi apoi doar cu: HIN + rifampicină, în regim 2/7. În cazul *M.tuberculosis* este rezistent, tratamentul se continuă până la 18 luni.

Tratamentul patogenic – corticoterapia - se face cu dexametazonă (0,15 mg/kgc) pentru cazurile cu tulburări neurologice (hidrocefalie, paralizii de nervi cranieni, comă).

Tabel 8.9. Antituberculoase

Drog		Doză
de primă linie	Izoniazidă HIN (bactericid)	5-10 mg/kgc/zi
	Rifampicină (bactericid)	10 mg/kgc/zi
	Pirazinamidă (bactericid)	20-40 mg/kgc/zi
	Etambutol (bacteriostatic)	15-25 mg/kgc/zi
	Streptomicină (bactericid)	25-50 mg/kgc/zi
de a doua linie	Etionamidă (bacteriostatic)	15 mg/kgc/zi
	Cycloserina (bacteriostatic)	750-1500 mg/zi
	Acidul p-aminosalicilic (PAS) (bacteriostatic)	200 mg/kgc/zi
	Kanamicină	15 mg/kgc/zi
	Ciprofloxacină	20 mg/kgc/zi

VIII.1.4. MENINGITA FUNGICĂ

Definiţie. Meningita fungică este o infecţie rară a spaţiului subarahnoidian determinată de fungi patogeni sau condiţionat patogeni, ce afectează în special persoanele imunodeprimate.

Fungii implicaţi în producerea meningitei sunt: *Cryptococcus, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitis, Paracoccidiodes brasiliensis ,Sporothrix schenckii, Histoplasma capsulatum, Pseudollescheria boydii, Candida spp., Aspergillus*.

Patogenie. Apariţia meningitei fungice depinde de imunodeficienţa gazdei, existând o relaţie directă între agentul implicat şi anumiţi *factori predispozanţi:* prematuritate, defecte imune congenitale, corticoterapie, infecţia HIV, droguri i.v., traumatisme.

VIII.1.4.1. Meningita cu *Cryptococcus neoformans*

Definiţie. Reprezintă cea mai frecventă meningită fungică apărută, în special, în infecţia HIV, boli renale cronice, hemopatii maligne.

Cryptococcus neoformans este o levură care se transmite pe cale respiratorie, digestivă sau tegumentar şi este sensibil la amphotericina B, 5-fluorocitozină, ketaconazol.

Patogenie. Boala apare sporadic, fiind în legătură cu prezenţa factorilor favorizanţi, cum ar fi deficitul imunităţii celulare şi umorale.

Tablou clinic. Criptococoza neuromeningee este o meningoencefalită cu debut insidios şi progresiv, putând evolua subacut sau cronic pe o perioadă de luni de zile. Tabloul constituit este al unei meningite limfocitare cu lichid cefalorahidian clar sau opalescent, sediment cu formulă mixtă, însă cu proteinorahie crescută şi hipoglicorahie, concomitent cu fenomene encefalitice.

Diagnostic pozitiv. Sindrom febril asociat cu meningită cu l.c.r. clar cu 20-500 elemente/mm^3 cu limfocitoză > 50%, proteinorahie > 1 g/l şi hipoglicorahie. Punerea în evidenţă a levurii este singurul criteriu cert pentru diagnostic. Evidenţierea fungului se face prin:

- examen direct pe lamă a sedimentului l.c.r. centrifugat, colorat cu tuş de China;
- latex-aglutinare (pozitivă în 70-90% din cazuri).
- izolarea fungului pe mediul Sabouraud.

Tratament. Terapia *etiotropă* utilizează schemele:

- amfotericina B - 0,5-1 g/kgc/zi i.v. 4 săptămâni;
- amphotericina B + 5-fluorocitozină 100 mg/kgc/zi 2 săptămâni, continuat cu fluconazol 400 mg/zi la adult.

VIII.1.4.2. Meningita cu *Coccidioides immitis*

Definiţie. Meningita cu *C.immitis* este strict localizată pe continentul american şi în special la imunodeprimaţi. Afectarea meningiană în cadrul coccidioidomicozei visceralizate este prezentă la 1/3 – 1/2 din cazuri.

Agentul etiologic este un fung dimorf, care pe sol se prezintă sub forma unor celule alungite (miceliu) ce se înmulţesc prin artrospori şi care atunci când pătrund în ţesuturile mamiferelor, au formă sferică cu un diametru de 30-60 μm, ce se divid, realizând 800 de endospori. Endosporii sunt eliberaţi prin ruperea peretelui celular. În laborator, miceliul cultivă cu uşurinţă pe mediul Sabouraud, unde în 3-4 zile la temperatura de 30^{o}C apar colonii rugoase închise la culoare.

Rezervorul de infecţie îl constituie rozătoarele sălbatice, care dezvoltă o infecţie neletală; solul din jurul vizuinilor conţine micelii care se fragmentează în spori. Calea de transmitere este aerogenă prin inhalarea sporilor de micete de pe sol, de la persoană la persoană sau în laborator de pe mediul Sabouraud cultivat. Receptivitatea este crescută în zonele endemice unde 75-79% dintre copiii au testul cutanat la coccidioidină pozitiv. Boala apare la agricultori sau în laborator.

Patogenie. După pătrunderea artrosporilor în căile aeriene prima reacţie a gazdei constă în migrarea fagocitelor polinucleare şi mononucleare. Fagocitoza fungului de către polinucleare cuprinde mai multe etape succesive (chimiotaxia, motilitatea direcţională), ingestia fungului şi înglobarea acestuia în vacuola de fagocitoză numită „fagozom" în care intervin şi diferitele fracţiuni ale complementului (C_{3a}, C_5, C_6, C_7). Mecanismul fungicid al macrofagelor depinde de producţia intracelulară de H_20_2, de ionul superoxid şi în aceeaşi măsură de imunitatea mediat celulară.

În cazul persoanelor imunodepresive prin corticoterapie, boală SIDA sau sarcină, endosporii determină infecţie pulmonară primară urmată de afectare de organe şi ţesuturi extrapulmonare, iar la 1/3 dintre bolnavi se asociază şi meningita.

Tablou clinic. Iniţial, clinic şi radiologic se evidenţiază o pneumonie însoţită uneori de o erupţie de tip polimorf şi a cărei evoluţie este trenantă. În cazurile cu imunitate mediat celulară compromisă infecţia afectează meningele. Simptomatologia constă în: febră moderată, sindrom meningian moderat şi afectare encefalică.

Examen de laborator. L.c.r. este clar cu câteva sute de elemente/mm^3 dintre care 70% polinucleare eozinofile (unicul fung care determină meningită cu eozinofile).

Evoluţia este trenantă, subacută sau cronică iar fără tratament invariabil

spre deces.

Diagnosticul pozitiv. *Epidemiologic* - este uşor de suspectat în zonele endemice; *clinic* – prezentat anterior; *de laborator* – de certitudine.

Metodele de laborator folosite sunt următoarele:

- evidenţierea sporului de Coccidioides immitis prin examen direct pe lamă din sedimentul lichidului cefalorahidian (rareori) şi colorat cu roşu de China;
- izolarea fungului prin cultivarea lichidului cefalorahidian pe mediul Sabouraud la temperatura de 25-30^{o}C; rezultatul se obţine în 1-2 săptămâni;
- detectarea în supernatantul mediului de cultură a antigenelor micotice extracelulare prin imunodifuzie sau anticorpi fluorescenţi;
- evidenţierea de titruri ridicate de anticorpi produşi de antigenul coccidioidian prin reacţiile:
  - *de precipitare* ce demonstrează prezenţa de precipitină clasa IgM (imunodifuzie sau latex-aglutinare). Anticorpii apar la 1-3 săptămâni de la debut şi dispar după 4 luni. Persistenţa lor după acest interval de timp denotă infecţie severă, progresivă sau recădere;
  - *RFC* prin care sunt demonstraţi anticorpii clasa IgG. Apar numai în formele severe şi medii după 3 luni de la debutul afecţiunii primare. Creşterea titrului peste valoarea de 1/32 – 1/64 indică un prognostic nefavorabil.

Tratament. Terapia *etiotropă* utilizează următoarele preparate:

- *Amfotericina B* în doze crescătoare de la 0,25 mg/kgc/zi până la maximum 8 mg/kgc/zi i.v., în perfuzie lentă de glucoză. Poate fi administrată şi intratecal, cu doze crescătoare de la 0,1 mg până la 0,5 mg de 3 ori pe săptămână timp de 3 luni. Efectele secundare ale terapiei intratecale constau în dureri radiculare, parestezii, paralizii de nervi cranieni. Se obţine vindecarea în 90% din cazuri.
- *Fluconazol* 400 mg/zi la adult timp de luni de zile.

VIII.1.4.3. Meningita cu *Candida albicans*

Definiţie. Candidoza, infecţie frecventă a mucoaselor şi tegumentului în condiţie de imunodeficienţă a gazdei, poate deveni invazivă, cu localizări organice şi tisulare.

Manifestări clinice: meningita cu *Candida* poate surveni fie în cadrul formelor diseminate de boală la pacienţii cu imunodeficienţă, fie prin afectarea directă a creierului şi spaţiului subarahnoidian.

Debutul poate fi acut sau insidios cu febră şi cefalee, după care se instalează sindromul meningian asociat frecvent cu semne neurologice de focar (pareze, paralizii de nervi cranieni). Asocierea encefalitei candidozice este rară şi în funcţie de calea de pătrundere a fungului se realizează abcese mari (cale directă) sau microabcese (cale

hematogenă).

Diagnostic pozitiv. Existenţa modificărilor lichidului cefalorahidian (pleiocitoză moderată cu polimorfonucleare neutrofile şi limfocite) la un bolnav cu imunodeficienţă, cu terapie cu antibiotice o lungă perioadă de timp sau care a suferit abord chirurgical pentru drenaj ventricular, determină suspiciunea unei meningite candidozice. Ex. laborator: evidenţierea fungului prin examen direct l.c.r., evidenţierea antigenului candidozic prin RAL, cultura l.c.r. pe mediul Sabouraud. Diagnostic serologic: reacţii de hemaglutinare şi de imunofluorescenţă.

VIII.2. ENCEFALITE VIRALE

Encefalita constă în inflamaţia parenchimului cerebral exprimată prin febră, tulburări de conştient, convulsii sau deficite neurologice de focar.

Encefalita este un sindrom neurologic complex, sever, asociat cu o morbiditate şi mortalitate semnificativă, a cărui etiologie rămâne adesea neidentificată.

Definiţii

Encefalita acută este inflamaţia ţesutului cerebral care survine într-o perioadă relativ scurtă de timp.

Encefalita cronică are o durată de săptămâni sau luni.

Infecţii virale lente ale SNC (boala kuru, encefalopatia spongiformă bovină) sunt caracterizate printr-o perioadă lungă de incubaţie combinată cu o rată lentă de multiplicare a virusului, avînd drept consecinţe disfuncţii neurologice sau decesul după o evoluţie de luni sau ani de zile.

Clasificare în funcţie de mecanismul de producere a bolii:

1. ***Encefalita primară*** - este consecinţa penetrării directe a virusului în SNC (determinînd disfuncţie corticală sau de trunchi).
2. ***Encefalita postinfecţioasă*** - există asocierea temporală cu o infecţie, dar fără dovezi ale invaziei virale directe a SNC. Această entitate patogenică este caracterizată prin prezenţa demielinizării şi a agregatelor perivasculare de celule imune, în absenţa detectării virusului sau a antigenelor virale (varicelă).
3. ***Encefalita postvaccinală*** - poate surveni după vaccinarea antirabică.

Prezenţa celulelor imune face distincţia între encefalită şi encefalopatie.

Etiologie. Encefalitele pot fi determinate de agenţi virali (70% din cazuri), bacterieni (20%), prioni (6%), paraziţi (3%), fungi (1%).

Virusuri.

Flaviviridae-Flavivirusuri :

- Virusurile Denga (vector-ţânţarul);
- Complexul encefalitelor japoneze:
  - v. encefalitei St. Louis (vector-ţânţarul/căpuşa)
  - v. encefalitei japoneze (vector-ţânţarul)
  - v. encefalitei Murray Valley (vector-ţânţarul)

- v. West Nile (vector-ţânţarul/căpuşa)

– Complexul viral al encefalitelor de căpuşă (TBEV)
  - subtipul vestic (encefalita central europeană)
  - subtipul estic (encefalita rusă de primăvară)
  - Louping ill,
  - Powassan (vector-ţânţarul/căpuşa)
  - febra hemoragică Omsk
  - v. febrei galbene

Togaviridae-Alphavirusuri (arbovirusuri): virusul encefalitei de Venezuela
Bunyaviridae (arbovirusuri)
Herpesviridae:
– virusurile herpes-simplex (HSV- 1, 2)
– Cytomegalovirus
– virusul Epstein –Barr
– virusul Varicella –Zoster (VZV)
– virusul herpes uman 6 (HHV6)
Picornaviridae: echovirusuri
Paramyxoviridae: v. rujeolic, virusul urlian
Orthomyxoviridae: v. gripal A, B
Rhabdoviridae: virusul rabic
Retroviridae: HIV-1
Arenaviridae: virusul coriomeningitei limfocitare
Adenoviridae: Adenovirusuri.
Bacterii: *Mycoplasma pneumonia, Chlamydia, Mycobacterium tuberculosis, Bartonella sp., Tropherima whipelii*
Paraziţi*: Balamuthia mandrillaris, Baylisascaris procyonis*
Fungi*: Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis*.
Prioni.

Patogenie. Poarta de intrare a virusurilor diferă în funcţie de familia de virusuri: tegumente, conjunctivă, mucoasă respiratorie, orală, nazofaringiană sau gastrointestinală.

După replicarea primară virusurile diseminează şi se replică în ganglionii limfatici, sau pătrund în torentul circulator afectînd ulterior alte ţesuturi (arbovirusurile, enterovirusurile, virusul rujeolic sau virusul varicelo-zosterian).

Ficatul şi splina sunt locuri ideale pentru replicarea virală secundară. Există două căi de acces ale SNC: hematogenă şi neuronală.

– *Enterovirusurile şi arbovirusurile* prezintă o afectare de tip viremic a SNC.
– *Rabia şi infecţia cu HSV* sunt prototipuri de infecţie SNC de tip neuronal.
– *Poliovirusul şi reovirusurile* infectează SNC atât prin viremie cât şi

pe cale neuronală.

În cazul arbovirusurilor inocularea secreţiilor infectate ale insectei-vector (ţânţar, căpuşă) se realizează subcutanat sau intravenous. Viremia primară survine după o replicare iniţială la nivelul tegumentelor sau muşchilor, virusul fiind preluat apoi de sistemul reticuloendotelial, eventual, cu invazia directă a SNC. După replicarea reticuloendotelială are loc viremia secundară urmată de implicarea celulelor endoteliale sau ale celor epiteliale ale plexurilor coroide de la nivelul SNC.

Manifestările patologice la nivelul creierului uman sunt nespecifice: hiperemie, microhemoragii, infiltrat inflamator, necroză a celulelor microgliale, noduli gliali hiperplazici şi hipertrofici.

Manifestări clinice:

- *Simptome generale*: febră, cefalee, frisoane;
- *Simptome de afectare corticală*: tulburări de conştient (obnubilare, somnolenţă, delir, confuzie, comă), convulsii, deficit motor, somnolenţă;
- *Simptome de afectare a trunchiului cerebral:* paralizii de nervi cranieni, tulburări de deglutiţie, fonaţie, disfuncţie respiratorie şi cardio-vasculară, hemipareză;
- *Simptome spinale*: paraparează şi tetraparează;
- *Semne şi simptome meningiene:* sindrom de contractură, febră, cefalee, vărsături fotofobie; acestea pot fi absente.

Forme clinice. Encefalite cu manifestări focale sau cu manifestări generalizate:

Manifestări focale:

- Modificări de lob temporal: HSV-1, VZV, enterovirusuri (EV), EBV, ADV, HHV-6, v. rujeolic, WNV, gripal A, *M. tuberculosis, B. mandrillaris*, CJD, *M. pneumoniae, Chlamydia*.
- Sindrom extrapiramidal (tulburarea mişcării): v. rujeolic, EV, VZV, HHV-6, VZV, pneumococ, *M. pneumoniae*.
- Sindrom cerebelos: EBV, VHC, EV, rotavirus, ADV, *M. pneumoniae.*
- Hidrocefalie: EV, paragripal, ADV, *M. pneumoniae*.

Manifestări generalizate:

- Edem cerebral difuz: VZV, v. gripal A, B, metapneumovirusuri, HSV-1, EV, *M. pneumoniae*.
- Convulsii subintrante: EV, EBV, rotavirus, ADV, HHV-6, HSV-1.
- Convulsii cu remisiune completă: EBV, EV, ADV, gripal A, B, *Bartonella*.
- Psihoză la debut: VHC, v. rabic, VZV, EV, WNV, EV, gripal A, *Bartonella*, CJD**.**
- Boală inflamatorie SNC cronică /recurentă: HSV-1, gripal A, *M. pneumoniae.*
- Leziuni multifocale ale substanţei albe : EBV, HSV-1, WNV, VZV, rotavirus, v. rujeolic, gripal B, infecţia HIV acută, EV, *B.*

mandillaris, Bartonella, M. tuberculosis, M. pneumoniae, S. aureus, M. pneumoniae, Chlamidia.

Diagnostic de laborator

LCR:

- Glicorahia este normală/uşor crescută;
- Proteinorahia este moderat crescută;
- Număr de leucocite: în general <500/mmc (10-50/mmc), cu predominanţa celulelor mononucleare (precoce în cursul bolii aceasta poate fi 1000/mmc, cu predominenţa neutrofilelor); persistă 3-6 săptămâni (foarte rar, chiar şi 3-4 luni).

Diagnostic specific:

- ***Diagnostic serologic-ser*** (RFC, NA, IFA, RIH, CIE): v. encefalitei St. Louis, v. encefalitei equine, v. West Nile (WNV), v. Epstein-Barr (EBV), EV, *M. pneumoniae*, v. rujeolic, HSV- 1, 2, VZV, Adenovirus (ADV), *Chlamydia*, v. gripal A, B;
- ***LCR – reacţii serologice*** (IgM ELISA) **:** v. rujeolic;
- ***LCR - PCR:*** v. herpes simplex (HSV- 1, 2), VZV, *Mycoplasma pneumoniae*, Enterovirus (EV);
- ***Prelevate respiratorii*** **- PCR:** EV, *M. pneumoniae*, v. gripal A, B, grup respirator (ADV, metapneumovirus uman, v. sinciţial respirator A);
- ***Culturi virale sau detectarea antigenului*** în creier.

VIII.2.1. Encefalitele de căpuşă

Encefalita de căpuşă este o infecţie arbovirală, zoonotică, endemică în Rusia şi în Europa Centrală şi de Est.

Prevalenţa căpuşei infectate cu virusurile aparţinînd complexului TBE (encefalitelor de căpuşă) – TBEV - în arii endemice din Europa variază între 0,5% şi 5%, iar în unele regiuni din Rusia prevalenţa este de 40%.

Perioada de incubaţie este de 7-14 zile (variază între 2 -28 zile).

Principalele sindroame clinice neurologice produse de TBEV sunt:

- *Cefalee şi febră,* cu mialgii, fără semne de iritaţie meningeană sau pleocitoză în LCR. Are o durată de 3-7 zile, cu prognostic favorabil.
- *Meningita aseptică*: cea mai frecventă formă de encefalită determinată de TBEV: febră înaltă, vertij, vărsături şi cefalee. Rar are evoluţie severă la copiii<4 ani;
- *Meningoencefalită***:** somnolenţă sau confuzie, tremurături ale extremităţilor şi fasciculaţii ale limbii, transpiraţii profuze, paralizii asimetrice ale nervilor cranieni, nistagmus, delir, psihoză.
- *Meningoencefalomielită***:** este forma de boală cea mai severă. Parezele survin la 5-10 zile de la remisiunea febrei, precedate de dureri intense la nivelul muşchilor spatelui, membrelor superioare şi

inferioare. Afectarea nucleilor nervilor cranieni şi a neuronilor motori spinali determină paralizii flasce ale muşchilor gâtului şi ale extremităţilor proximale ale membrelor. Extinderea la nivel bulbar este asociat cu prognostic negativ. Decesul este secundar afectării bulbare sau instalării edemului cerebral difuz şi survine la 5-7 zile de la debutul semnelor neurologice.

Subtipul viral vestic produce o boală febrilă cu evoluţie bifazică:

- Faza I – febra durează 2-7 zile fără semne/simptome de meningo-encefalită;
- Perioadă afebrilă şi relativ asimptomatică - durează 2-10 zile;
- Faza II (la 1/3 din pacienţi): febră, semne/simptome de meningo-encefalită.

Subtipul viral estic este caracterizat printr-o evoluţie monofazică: erupţie la nivelul feţei/gâtului, congestie conjunctivală, cefalee, somnolenţă, vărsături, obnubilare, mialgii, hiperestezie.

Diagnostic diferenţial:

- Infecţii cu alţi patogeni vehiculaţi de căpuşă: tularemia, rickettsioze, babesioze;
- Afecţiuni febrile cu cefalee: mononucleoza infecţioasă, gripa, febra tifoidă, shigeloza, legioneloza, febra recurentă, erlichioza, bruceloza;
- Infecţii care evoluează cu meningită, meningoencefalită sau encefalo-mielită: sifilis, leptospiroză, borelioza Lyme, tuberculoză, infecţii cu *N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae*, erlichioza, febra Q, criptococoza, trichineloza, toxoplasmoza, cisticercoza, *M. pneumoniae*.
- Sindroame mediate de toxine bacteriene: botulism, tetanus, *Bordetella pertussis*,
- Encefalopatii neinfecţioase: hipoxice, toxice (barbiturice), traumatice, atac cerebral, disfuncţii metabolice,
- Leziuni neoplazice,
- Boli autoimune, vasculite,
- Sindromul Guillain – Barre este o polineuropatie inflamatorie demielinizantă caracterizată prin paralizii simetrice ale extremităţilor rapid progresive, ascendente, cu implicare variabilă a bulbului, a muşchilor faciali şi oculari şi abolirea reflexelor tendinoase profunde. În LCR există iniţial reacţie minimă (<50/mmc), iar după aproximativ o săptămână creşte proteinorahia. Cel mai probabil este implicat un mecanism autoimun. Apare după infecţii cu v. herpetice, v. rujeolic, v. gripale, hepatitice (A, B, C), EBV, *Listeri*a, *Mycoplasma pneumoniae, Yersinia, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Brucella*, sau după unele vaccinuri.
- Boala Behcet – boală inflamatorie caracterizată prin ulcere aftoase genitale şi orale recurente, uveită, leziuni tegumentare şi implicarea SNC (10-30% din cazuri) manifestată prin meningită aseptică,

meningoencefalită, paralizii de nervi cranieni, hemipareză;

- Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (sindromul uveo-meningoencefalitic) este o afecţiune autoimună direcţionată împotriva melanocitelor caracterizată prin:
  - Meningită: confuzie, febră joasă, cefalee, edem papilar, paralizii ale nervilor cranieni III şi VII.
  - Uveită anterioară şi posterioară severă
  - Vitiligo, alopecie
  - Hipoacuzie şi tinitus.

Tratament. Nu există tratament etiologic pentru encefalitele produse de virusurile transmise de căpuşă. Tratamentul este suportiv: medicaţie antiedematoasă, hidratare parenterală, corticosteroizi - dexametazonă, simptomatice (antiemetice, anticonvulsivante, antipiretice, etc).

Se recomandă repaus la pat cel puţin 2 săptămâni şi regim alimentar (dietă hidro-lacto-carbonată, excluderea alimentelor vasodilatatoare).

VIII.2.2. Encefalita cu virusul herpes simplex

Atât infecţia primară cât şi cea recurentă cu HSV pot fi implicate în producerea encefalitei: HSV-1 la adulţi, iar HSV-2 la nou-născuţi şi sugari după infecţia genitală maternă (în cadrul infecţiei sistemice severe).

Majoritatea pacienţilor cu encefalită determinată de virusul herpes simplex (HSV) prezintă manifestări de encefalopatie focală care includ:

- Scăderea nivelului de conştienţă cu sindrom neurologic de focalizare;
- Uneori, prezenţa veziculelor pe tegumente;
- Pleocitoză în LCR şi creşterea proteinorahiei;
- Absenţa patogenului bacterian sau fungic în LCR;
- Manifestări electroencefalografice focale (unde lente, vârfuri şi descărcări epileptiforme paroxistice laterale), modificări CT şi RMN (aspect pseudotumoral, temporo-frontal).

Manifestările clinice sunt nespecifice avînd o evoluţie subacută, dar, cu deteriorare progresivă a statusului neurologic. Manifestările clinice sugestive pentru o leziune localizată în lobul temporal indică, de regulă, encefalita cu HSV.

Infecţia virală cerebrală este foarte severă; netratată, mortalitatea este de 70%.

Tratament etiologic. Acyclovir – în doză de 10mg/kg la fiecare 8 ore (30mg/kg/zi), timp de 10-14 zile.

VIII.2.3. Encefalita de West Nile

Virusul West-Nile a fost izolat pentru prima dată în 1973, de la o pacientă din provincia West Nile, Uganda. Virusul este membru al grupului flavivirusuri şi survine în anumite zone: Africa, Asia (Rusia), Israel şi Europa de Est.

În iulie 1996, virusul West Nile a fost detectat pentru prima dată la oameni în zona continentală europeană; epidemia a durat câteva săptămâni în Bucureşti şi a afectat 393 persoane ce au dezvoltat meningoencefalită. Incidenţa bolii a fost de 12.4 / 100.000 locuitori.

Epidemiologie. Virusul se multiplică în variate specii de păsări, dintre care unele dezvoltă o afecţiune severă, ca la oameni, în timp ce altele sunt doar gazde ale virusului, fără a avea semne de boală. Principala cale de transmitere este prin intermediul ţânţarului specia *Culex*, dar şi *Aedes, Anopheles* etc.

Oamenii, şi ocazional, pisicile şi caii pot fi infectaţi. Transmiterea de la om - la om nu a fost încă demonstrată.

Manifestări clinice. După o perioadă de incubaţie de 3-6 zile, afecţiunea debutează fără stadiu prodromal cu:

- febră, cefalee, mialgii, artralgii;
- erupţie tegumentară fugace;
- adenopatie.

Febra scade la aproximativ o săptămână de la debutul simptomatologiei.

Ca şi în cazul altor flavivirusuri, progresia bifazică tipică a febrei este observată şi în cursul infecţiei cu virusul West Nile: după câteva zile de temperatură normală, aceasta creşte la valori mari.

Complicaţiile cerebrale (meningită şi encefalită) survin întotdeauna în cea de-a doua perioadă.

Diagnosticul infecţiei cu virusul West Nile se bazează pe detecţia anticorpilor specifici şi/sau detecţia ARN viral prin PCR.

Mortalitatea în această boală este de 3-15%. Convalescenţa poate dura săptămâni.

Nu există tratament specific, fiind necesare, de regulă, măsuri de susţinere care variază în funcţie de severitatea bolii.

Capitolul IX
SEPSIS. ŞOC SEPTIC. SINDROMUL DE DISFUNCŢIE MULTIORGANICĂ

Infecţia sistemică este o problemă de fiziopatologie, abord clinic şi, în special, de terapie care se menţine. Denumită în anii mai îndepărtaţi septicemie, este definită ca o infecţie ce prezintă:

- focar de intrare în organism;
- focar septic primar, locul de multiplicare al germenilor;
- trecerea în sânge a germenilor;
- focare septice, secundare.

Începând din anii '90 este folosit termenul de sepsis.

Septicemia sau sepsisul rămâne şi în prezent o cauză importantă de mortalitate în clinicile de profil medical, chirurgical şi secţiile de terapie intensivă. Deşi s-au făcut multe progrese privind întelegerea mecanismelor cascadei inflamatorii, nu suntem mai aproape de a rezolva aceşti pacienţi.

Terminologia este încă confuză în ceea ce priveste afectarea pacientului septic: „infecţie“, „bacteriemie“, „sepsis“, „septicemie“, „sindrom septic“. Pentru a stabili o ordine în acest proces, conferinţa de consens a ACCT/SCCM a stabilit o serie de criterii în descrierea acestor termeni, introducând şi noţiunea de răspuns inflamator sistemic (SIRS – Systemic Inflamatory Response Syndrome, tabel 9.1).

În felul acesta sepsisul şi formele sale clinice trebuie considerate ca stadii ale aceleiaşi afecţiuni.

Datele clare de epidemiologie sunt compromise de lipsa parametrilor categorici de definiţie pentru formele clinice de sepsis. Se apreciază că în SUA, disfuncţia de organ apare la 300/100.000 de locuitori, mortalitatea prin sepsis sever este de 28% (din 93 % mortalitate generală aproape jumătate se poate datora infecţiei). S-a observat că pe parcursul a 2 decenii 1979-2000, numărul cazurilor de sepsis a crescut de 4 ori în SUA (mai mult la bărbaţi decât la femei, în special la rasa neagră). Studiile realizate în Europa au arătat că incidenţa sepsisului în secţiile de terapie intensivă este de 25% (pentru internaţi) la care se adaugă 13% cazurile de infecţii nosocomiale. Majoritatea pacienţilor (70-80%) au prezentat multiple contacte cu sectorul sanitar; se remarcă o creştere a implicării germenilor comunitari cu rezistenţă crescută la antibiotice.

În prezent, etiologia sepsisului(30- 50 %) este acoperită de coci Gram-pozitiv (stafilococi coagulazo-pozitiv, coci coagulazo-negativ, enterococi), apoi sunt implicaţi bacilii Gram-negativ (Ps. Aeruginosa, Kl. pneumoniae, Proteus Acinetobacter) şi fungi (Candida spp) în proporţie de 20%. În ceea ce priveşte incidenţa formelor clinice: sepsisul reprezintă 26%, sepsisul sever 18% şi şocul septic 4% în SUA şi 6% în Europa.

Tabelul 9.1. *Terminologie şi definiţii în sepsis*

Afecţiune	Diagnostic	Valori
Infecţie	Fenomen caracterizat prin răspuns inflamator la prezenţa unui micro-organism, sau invazia unei cavităţi obişnuite sterile, de microorganisme	
Bacteriene	Prezenţa bacteriei în sange obiectivată sau nu prin hemoculturi pozitive	
SIRS	Sindrom caracterizat de două sau mai multe din următoarele condiţii: – febră; – tahicardie; – tahipnee; – leucocitoză; – leucopenie. Trei criterii: $SIRS_3$, patru criterii: $SIRS_4$ **Poate avea etiologie şi neinfecţioasă.**	 T. orala <38^0C sau >36^0C >90/min >24/min >12.000/mm^3 <4.000/mm^3 şi 10% forme tinere
Sepsis	Evidenţa clinică de infecţie şi criteriile SIRS – hipertermie sau hipotermie; Hemoculturile pozitive nu sunt obligatorii**	 <$35,6^0$C >90/min >20/min*
Sepsis sever	Sepsis cu una sau mai multe din următoarele disfuncţii de organ: – acidoza metabolică; – encefalopatie acută; – oligurie; – hipoxemie, CID sau hipotensiune.	 <0,5 ml/oră*** PaO_2/FiO_2<280; TA_S<90 mmHg (sau scădere cu 40 mmHg faţă de valoarea obişnuită
Şoc septic**	Sepsis cu evidenţa de hipoperfuzie de organ – unul sau mai multe din următoarele criterii: – hipoxie; – hiperlactacidemie; – oligurie; – alterarea statusului mental.	 PaO_2/FiO_2<280; <0,5 ml/min
Şoc septic precoce	Diagnostic de sindrom septic plus hipotensiune	TA_S<90 mmHg (sau scădere cu 40 mmHg faţă de valoarea obişnuită
Şoc septic refractar	Diagnostic de sindrom septic plus hipotensiune refractară	TA_S<90 mmHg (sau scădere cu 40 mmHg faţă de valoarea obişnuită ce rezista >1 oră sub terapie adecvată)

Sindrom de disfuncţie organică (MODS)

* Daca pacientul este ventilat mecanic >10/min

** În absenţa unei afecţiuni cardiace sau pulmonare

*** La pacient cateterizat

**** Poate fi considerat ca o formă de şoc precoce

Un răspuns sistemic la infecţie este mediat de citokinele eliberate de macrofage, care acţionează asupra receptorilor de organ în timpul unei agresiuni, inclusiv infecţie. Citokinele sunt mediatori primari sau secundari. Mediatorii primari sunt: factorul de necroză tumoral (TNF-α), interleukine: IL_1, IL_6, IL_8. Aceştia determină eliberarea mediatorilor secundari: derivaţi ai acidului arahidonic (prostaglandina E_2-PgE_2, tromboxan A_2-T_xA_2),factorul de activare a plachetelor(PAF), peptide vasoactive (bradichinina, angiotoxina), amine (histamina, serotonina), o varietate de produşi ai sistemului complement. Tot acest arsenal încearcă să apere organismul de agresiunea agentului patogen.

Bineinţeles că tot acest domino are şi contraadepţi. La cea de-a şaptea Reuniune Anuală a OFA (Organ Failure Academy) s-au ridicat întrebări privind necesitatea menţinerii acestor concepte: SIRS şi MODS şi dacă este cazul să mai discutăm despre SIRS în secolul XXI.

În anul 1997, Vincent şi colaboratorii critică acest concept în articolul sugestiv intitulat "Dear SIRS, I don't like you" pentru că simplifică exagerat un fenomen deosebit de complex. Se pune întrebarea dacă vom putea vreodată să înţelegem aceste fenomene şi, mai mult, să le putem controla. Lowry şi colaboratorii îşi pun întrebarea dacă putem înşela în acest fel Mama-Natură.

Ulterior s-a revenit asupra acestor critici. Barré redactează scrisoarea de răspuns "To SIRS, with love" care punctează beneficiile menţinerii conceptului de SIRS şi MODS, care, incontestabil, ajută la înţelegerea acestor fenomene complexe. Pe măsura ce se vor elucida modificările la nivelul celular, vom putea spera şi la găsirea unor soluţii terapeutice optime.

Mai mult, în prezent Cannon şi colaboratorii au mers mai departe, pe baza conceptelor biologiei integrative, neliniare, şi au descris acest angrenaj ca pe un joc de puzzle format dintr-o multitudine de piese dinamice şi plastice, în care configuraţia finală nu poate fi cunoscută, deşi o ştim pe cea a părţilor componente. Deci nu se poate preciza funcţia întregului sistem cunoscând funcţia părţilor componente. Se pare că în acest punct ne găsim cu studiul funcţiei mediatorilor pro- şi antiinflamatori, moment în care trebuie să răspundem şi la întrebarea dacă aceşti mediatori sunt factori de dezastru biologic sau funcţionează ca markeri ai evenimentelor.

Dincolo de toate aceste speculaţii teoretice pro sau contra termenilor de SIRS şi MODS şi a rolului mediatorilor chimici, fie cu rol pro, fie cu rol antiinflamator, în organism au loc, în urma acţiunii agresiunii, o serie de modificări fiziopatologice ce vor duce la instalarea şocului circulator.

SIRS, ca răspuns la orice fel de agresiune, este un proces continuu, reprezentat de un răspuns anormal al gazdei, printr-o reacţie inflamatorie generalizată. Dacă agresiunea este o infecţie, termenul de sepsis şi SIRS, sunt sinonime. În mod normal, răspunsul citokinelor este reglat printr-un sistem de mediatori care caută să ţină sub control răspunsul inflamator initial, contracarând producţia şi efectele citokinelor deja produse. Uneori organismului îi este dificil să-şi restabilească homestazia şi se declanşează o ampla reacţie sistemică (tabelul 9.2).

Tabelul 9.2. *Mediatori endogeni în sepsis*

Factorul de necroză tumoral (TNF-a)
Interlukina 1, 2, 4, 6, 8
Factorul de activare plachetar (PAF)
Eicosanoizi: leucotriene B_4, C_4, D_4, E_4
tromboxan A_2
prostaglandine E_2, I_2
Interferon
Factorul de stimulare a
granulocite şi a macrofagelor (GMSF)
Factorul eliberat de endoteliu (EDRF)
Endotelina *1*
Fracţiunile complementului C_{3a}, C_{5a}
Produşi ai polimorfonucleelor
radicali liberi oxigen
enzime proteolitice
Molecule de adeziune:
leucocite de adeziune endotelială
molecule de adeziune intracelulară
molecule de adeziune vasculară
Trombocite
Factorul de creştere şi transformare b (CTF-b)
Factorul de permeabilitate vasculară
Citochine eliberate de macrofage cu rolprocoagulant şi proinflamator
Bradichinina:
Trombina
Factori de coagulare
Fibrina
Inhibitori de plasminogen
Factorul de depresie miocardică (MDF)
b-endorfină
Proteinele şocului cald

Eliberarea acestor vasoreglatori este frecvent locală. Cantităţi crescute de substanţe vasodilatatoare sau vasoconstrictoare se pot produce în diverse zone ale organismului, determinând anormalităţi în fluxul sanguin.

Din multitudinea mediatorilor chimici eliberaţi, un loc important îl ocupă citokinele, eliberate de macrofage. Sunt primii reprezentanţi ai cascadei inflamatorii. Dintre citokinele cu rol proinflamator, rolul principal îl au TNF-α şi IL_1.

TNF-α a fost prima citokină descrisă în patogenia şocului septic. Cele două

variante TNF- α şi TNF-β sunt proteine asemănătoare ca structură şi ca activitate biologică: TNF-α este secretată de monocite şi macrofage, iar TNF-β de limfocitele T activate. Rolul predominant îl are TNF-α polipeptid cu greutate moleculară 17 KD. Sinteza TNF este indusă genetic de factorul de transcripţie nuclear NF-KB. Receptorii se prezintă sub două forme: cu greutate de 55KD şi 75KD. Se pot găsi fie la suprafaţa membranelor celulare, fie solubili cu rol în neutralizarea TNF-circulant.

TNF-α, trimer format din 3 peptide cu greutate de 17 KD, este secretat în special de macrofage şi monocite, dar şi de limfocitele T şi MK, neutrofile, astrocite, fibre musculare netede, celule endoteliale, keratinocite. Are efecte imunostimulante faţă de macrofage şi neutrofile, activând şi celulele endoteliale şi inducând sinteza IL_1b. Are acţiune sistemică pe sistemul cardiovascular şi pulmonar determinând: hipotensiune arterială, creşterea permeabilităţii capilare pulmonare, cu apariţia edemului pulmonar. Are efect anoretic şi produce leziuni la nivelul mucoasei intestinale. Intervine în metabolism prin scăderea lipoproteinlipazei şi efect hipoglicemiant şi de inhibare a încorporării glucozei. Efectul este procoagulant şi antifibrinoliză. Nu în ultimul rând, TNF-α are efect pirogen prin acţiune directă pe hipotalamus.

Interleukina-1 deţine un rol central în interacţiunea mediatorilor chimici. Există sub două forme IL_1a şi IL_1b, ambele cu greutatea de 17.500 D. Sunt produse predominant de celulele mononucleare. Efectele sunt asemănătoare cu cele ale TNF-α şi în multe privinţe acţionează sinergic. IL_1 este preluată de două categorii de receptori: tip I şi tip II, ambii membri ai superfamiliei de imunoglobuline, dar în timp ce tipul I acţionează predominant intracitoplasmatic şi transmembranar, tipul II acţionează, în special, extracelular. Activitatea IL_1 este inhibată de antagonistul receptorului IL_1 (IL_1-ra) inhibitor solubil circulant, care neutralizează IL_1 care circulă plasmatic. Este produs de aceleaşi celule ca şi IL_1, dar apare mai târziu decât IL_1. În sepsis, IL_1 acţionează similar cu TNF-α, stimulează proliferarea şi maturarea limfocitelor, activitatea fagocitară a polimorfonuclearelor, favorizând şi adeziunea leucocitelor la endoteliu, prin activarea moleculelor de adeziune endoteliale. De asemenea, IL_1 are efecte sistemice: febră (prin acţiune directă pe hipotalamus), hipotensiune arterială, anorexie, creşterea reactanţilor de fază acută, depresia lipoproteinlipazei.

TNF-α şi IL_1 induc, la rândul lor, sinteza altor mediatori proinflamatori.

IL_6, proteina cu greutate de 22KD şi 29KD, este principalul inductor al sintezei proteinelor de fază acută în ficat: proteina C-reactivă, fibrinogen, amiloidul A. Receptorii pentru IL_6 au două forme: o proteină cu greutate de 80KD, cu rol de legare şi o fracţiune proteică g.p. BO care are rol nu de a lega IL_6, ci de a funcţiona ca transductor al semnalului. Există şi un receptor solubil al IL_6, care, spre deosebire de cei ai TNF-α şi IL_1, neutralizează mediatorul circulant, creşte activitatea IL_6, favorizând transportul sau spre receptorul transductor. IL_6 are efecte imunostimulante, de activare, proliferare şi diferenţiere a limfocitelor T şi B.

IL_8 este o proteină cu greutate de 8KD, produsă de macrofage, celulele T, celulele endoteliale, fibroblaşti şi hepatocite. Face parte din familia chemotactinelor şi are 2 categorii de receptori: tip I, care leagă numai IL_8 şi tip II care leagă şi alţi factori de activare a neutrofilelor. Aceşti receptori aparţin unei superfamilii ai cărei

membri au rol în transmiterea semnalelor transmembranare, fiind cuplaţi cu proteinele G (proteine de legare a guanin nucleotidelor). Semnalul transmembranar mobilizează depozitele intracelulare de calciu şi acţionează proteinkinaza C. Acţiunea IL_8 este predominant chemotactică.

IL_{12}, sintetizată de mononuclearele sângelui periferic, celulele Lagerhans, este o proteină formată din două subunităţi de 40KD (p40) şi 35 KD (p35). Dacă p35 inhibă acţiunea IL_6, p40 stimulează receptorul pentru IL_6. Acţiunea IL_{12} este în principal imunostimulentă pentru limfocitele T şi B, dar şi pentru sinteza TNF-α, IL_8, IL_4, IL_{14}.

Din categoria citokinelor antiinflamatorii fac parte IL_4, IL_{10}, IL_{13}. Astfel, IL_4 ca şi IL_{10} si IL_{13} inhibă TNF-α, IL_1 prin activarea IL_{1ra}, IL_6, IL_8, IL_{12} ca şi factorii de creştere a macrofagelor (GM-CSF) şi a granulocitelor (G-CSF); de asemenea, IL_4 creşte producţia metaboliţilor acidului arahidonic cu rol antiinflamator (acidul 15-hidroxieicosatetraenoic), stimulând 15-lipoxigenaza.

O altă categorie importantă de mediatori sunt factorii de creştere, din care fac parte IL_3, IL_7, IL_{11} şi IL_{14}. Sunt factori de modulare a răspunsului imun. Astfel, IL_{12} este secretată de celulele T şi intervin în activarea limfocitelor T şi B, favorizând sinteza de TNF-α, IL_1, PgE2 şi acţionarea sistemului complement. Efectele sistemice ale IL_2 includ scăderea presiunii arteriale, a rezistenţei sistemice şi creşterea debitului cardiac.

IL_3 este o glicoproteină sintetizată de limfocitele T ce intervin în maturarea celulelor din formele primordiale pe toate liniile: roşii, albe şi plachete. Studiile experimentale au arătat că are rol în sinteza moleculelor de adeziune la endoteliu.

IL_7 acţionează în acelaşi sens pe stroma măduvii spinării, timusului şi splinei, determinând proliferarea şi maturarea limfocitelor T şi B.

IL_{11} este produsă de măduvă şi plămân, iar IL_{14} de limfocitele T, ambele favorizând diferenţierea şi maturarea celulelor imunocompetente.

Eicosanoizii, care includ prostaglandine, tromboxani, leucotriene, sunt lipide active biologic, derivaţi de acid arahidonic (fig. 9.1).

Metaboliţii ciclooxigenazei au efecte hemodinamice. Astfel, tromboxanii intervin în creşterea rezistenţei vasculare, în special în teritoriul pulmonar, cresc permeabilitatea vasculară. Studiile experimentale cu inhibitori ai sintezei tromboxanilor au dovedit efect benefic în restabilirea parametrilor hemodinamici, în special în privinţa debitului cardiac şi ai rezistenţei vasculare pulmonare. Totuşi T_xA_2 şi PgE_2 par a avea şi efecte benefice în sepsis, PgE_2 având rol vasodilatator, antiagregant plachetar şi efect inotrop pozitiv.

În ansamblu, inhibarea ciclooxigenazei cu ajutorul antiinflamatoarelor nesteriodiene pare a avea efect pozitiv, deşi studiile clinice rămân controversate.

Metaboliţii de lipoxigenază cresc de asemenea în sepsis, având rol în perturbările hemodinamice. Studiile experimentale realizate cu inhibitorii acestor enzime ce impiedică sinteza de leucotriene au arătat că au ajutat la normalizarea debitului cardiac, a presiunii arteriale şi a rezistenţei vasculare periferice. Majoritatea studiilor clinice efectuate au dovedit creşterea nivelului plasmatic de eicosanoizi în sepsis, şi

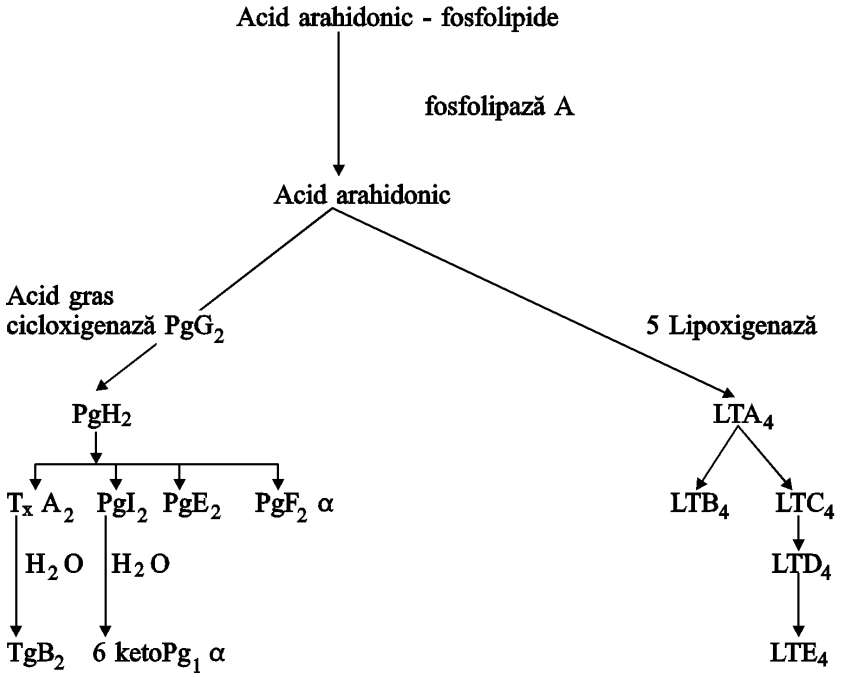


Fig. 9.1. Derivaţi de acid arahidonic

efectul lor de perturbare a hemodinamicii în micro- şi macrocirculaţie, având drept urmare instalarea deficienţei de organ.

Chininele plasmatice sunt peptide ce apar precoce în cursul procesului inflamator, fiind răspunzătoare de apariţia manifestărilor cardiace ale inflamaţiei: durere, vasodilataţie, edem. Chininele sunt sintetizate sub acţiunea unor proteaze, kalikreinei (plasmatice şi tisulare), dintr-un precursor proteic kininogen, fie cu greutate moleculară mare (HK), fie greutate moleculară mică (LK). Din forma HK se obţine bradichinina şi kalidina, iar forma LK reprezintă substratul activării kalikreinei. Bradikinina şi kalidina sunt mediatori cu timp de înjumătăţire scurt, sub 30 s, deci greu de detectat, metabolizate în proporţie de 80% în plămân; deşi rolul lor nu este bine cunoscut, se pare că au rol în reglarea fluxului renal, favorizând eliberarea de TNF-α, IL_1. Au rol de creştere a permeabilităţii capilare, deci în scăderea tensiunii arteriale şi, de aici, activarea enzimei de conversie a angiotensinei cu declanşarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron.

Întrucât majoritatea acestor mediatori determină leziune endotelială, aceasta pare a fi placa turnantă, deoarece, în urma acţiunii lor, endoteliul devine permeabil la apă şi electroliţi, ducând la edem pulmonar şi periferic, creştere în greutate şi instalarea şocului. Activitatea cordului este afectată datorită unui factor de depresie miocardică care produce dilatarea ventriculară şi scăderea fracţiei de ejecţie ventriculară. Instalarea insuficienţei cardiace va grabi apariţia MODS şi va creşte rata de mortalitate.

La nivelul endoteliului acţionează factorul eliberat de endoteliu (EDRF) şi endotelina1 care se contrabalansează reciproc. Pentru organism este dificil de a stabili un echilibru între producţia acestor mediatori. Se fixează un alt prag metabolic în care situaţie organismul nu-şi poate controla propriul răspuns inflamator.

Dacă în anumite situaţii organismul dezvoltă un răspuns echilibrat la agresiune, există agresiuni, inclusiv infecţiile, care dacă sunt deosebit de intense, depăşesc capacitatea reglatorie a răspunsului organismului. Răspunsului pro-inflamator îi este destinat un răspuns compensator cu rol antiinflamator, caracterizat prin producţia de IL_{10}, IL_{11}, receptori solubili TNF-α.

Se pare că pacienţii cu agresiuni severe au o predominanţă a răspunsului compensator antiinflamator. Persistenţa răspunsului inflamator sau antiinflamator va genera prognosticul nefavorabil şi dezvoltarea MODS.

Iniţial există o compartimentalizare a răspunsului inflamator la organul agresat. De exemplu, în pneumoniile acute comunitare severe, s-a identificat un nivel crescut de TNF-α, IL_1 şi IL_6 în ser şi lavajul bronhoalveolar. De aici răspunsul inflamator poate avea ecou în plasma, ducând la un răspuns inflamator sistemic. La pacienţii cu bacteriemie asimptomatică, s-au gasit nivele crescute de IL_6 în urină, pacienţii cu pielonefrită acută au avut concentraşii crescute de IL_6 şi în sânge, dovedind astfel prezenţa reacţiei inflamatorii locale versus reacţie sistemică.

Organismul este programat să contracareze orice agresiune. Arsenalul său de apărare include macrofagele şi produşii lor TNF-α, IL_1, IL_6, IL_8; neutrofilele şi produsele de degranulare; plachetele şi factorii de coagulare; acidul arahidonic şi derivaţii săi, ca şi limfocitele T şi B. Modul în care toţi aceşti agenţi interacţionează este departe de a fi în întregime elucidat, deşi multe mecanisme au fost clarificate; modul de a ajunge la SIRS şi MODS mai prezintă încă multe necunoscute.

Evoluţia fenomenelor se realizează schematic în 5 stadii.

Stadiul I – *reacţie locală la nivelul agresiunii (infecţiei)*. Atât SIRS cât şi MODS se dezvoltă numai în prezenţa unei agresiuni iniţiale (infecţie, traumatism, arsură, pancreatită). În urma unei astfel de agresiuni sunt eliberate substanţe pro-inflamatorii: TNF-α, IL_1, IL_6. Aceşti mediatori acţionează pentru a localiza agresiunea şi a împiedica generalizarea efectului său. Pentru a se asigura că răspunsul proinflamator nu este exagerat, organismul dezvoltă şi un răspuns compensator antiinflamator: IL_4, IL_{10}, IL_{11}, IL_{13}, receptori solubili de TNF-α, factor de creştere şi transformare (GTF) şi, fără îndoială, şi alţi mediatori încă neidentificaţi. Aceşti mediatori reduc sinteza factorilor proinflamatori, scad expresia anticorpilor monoclonali clasa I şi II.

Local, pot fi crescute nivelele atât ale mediatorilor proinflamatori, cât şi ale celor antiinflamatori, fapt dovedit de studiile realizate la pacienţii cu pneumonii comunitare acute.

Stadiul II – *răspunsul sistemic iniţial*. Dacă agresiunea este suficient de severă, factorii proinflamatori şi, mai târziu, cei antiinflamatori, ajung în circulaţia sistemică. Prezenţa acestor mediatori în circulaţie are misiunea de a activa neutrofilele, limfocitele T şi B, trombocitele şi de a le atrage spre locul agresiunii iniţiale pentru a neutraliza efectul acesteia. Eventual, ei pot determina un răspuns antiinflamator compensator.

Stadiul III – *inflamaţia sistemică masivă*. În unele cazuri, controlul reacţiei inflamatorii este pierdut şi se produce o amplă reacţie sistemică. Iniţial, răspunsul sistemic proinflamator determină modificările clinice caracteristice SIRS: tahicardie, tahipnee sau hipotensiune. Modificările patofiziologice se accentuează odată cu accentuarea permeabilităţii endoteliale, cu continuarea transudării lichidului în spaţiul extravascular. Agregarea trombocitelor blochează microcirculaţia, având ca urmare o distribuţie deficitară la nivel tisular, hipoxie tisulară, urmată de reperfuzia zonei cu mobilizarea unor produşi toxici şi mediatori, odată cu lichidul de reperfuzie, accentuând leziunile la nivel tisular. Activarea sistemului de coagulare creşte deficitul de perfuzie. Dacă homeostazia nu poate fi reechilibrată, suferinţa celulară va evolua spre suferinţa organelor vitale, disfuncţie iniţială şi apoi insuficienţă, până la stadiul de MODS.

Stadiul IV – *supresia imună exagerată*. Mulţi dintre pacienţii care dezvoltă un astfel de răspuns inflamator, rapid şi exagerat, mor prin şoc. În cazul celor care supravieţuiesc, răspunsul compensator antiinflamator reuşeşte, de regulă, să menţină mecanismul sub control. În alte cazuri, răspunsul antiinflamator este exagerat, ca şi cel proinflamator, necesitând o supresie imună. Acest răspuns imunologic apare dacă balanţa dintre răspunsul proinflamator şi cel antiinflamator nu poate fi echilibrat. Acest mecanism imun poate fi descris ca o pareză imunologică sau ca o fereastră de imunodeficienţă; prezenţa sa ar putea explica susceptibilitatea bolnavilor arşi, politraumatizaţi etc. la infecţii.

Răspunsul proinflamator cuprins în SIRS şi cel antiinflamator CARS (Compensatory Anti-inflamatory Response Syndrome) pot fi considerate ca două componente ale aceluiaşi fenomen văzut ca un sindrom antagonistic mixt MARS (Mixed Antagonistic Response Syndrome).

Stadiul V – *disonanţa imunologică*. Evoluţia pacienţilor spre SIRS şi MODS este diferită. Unii dezvoltă un răspuns inflamator exagerat, cu dezvoltarea rapidă a disfuncţiei şi insuficienţei de organ şi mor prin MODS. La alţi pacienţi, disonanţa imunologică poate restabili disfuncţia de organ şi homeostazia organismului. Mortea poate fi prevenită numai dacă atât reacţia proinflamatorie cât şi cea antiinflamatorie este bine titrată, fapt greu de realizat, în special dacă agresiunea este puternică şi rapidă.

Definim *disfuncţia de organ* ca un stadiu incipient al instalării insuficienţei de organ reprezentată de o suferinţă avansată a organului respectiv. *Insuficienţa de organ* se instalează progresiv, iniţial la plămân, ulterior în ficat, tractul gastro-intestinal şi rinichi. Numai în cazurile deosebit de grave, fenomenele cuprind simultan toate aceste organe.

Dezvoltarea acestui angrenaj complex, cu componentele sale pro- şi aniinflamatorii, este greu de controlat terapeutic (Fig. 9.2).

Şocul circulator, definit ca un *nivel deficitar al perfuziei metabolice celulare*, are drept principală cauză sepsisul. Astfel, în SUA mor anual prin sepsis 400.000 de oameni. În ţările Europei de Vest, dezvoltă sepsis sever 2% din bolnavii spitalizaţi şi 9% din pacienţii secţiilor de terapie intensivă. Chiar în clinici dotate din punct de vedere tehnic, mortalitatea prin sepsis sever după 28 de zile de boală este ridicată: 48-60%.

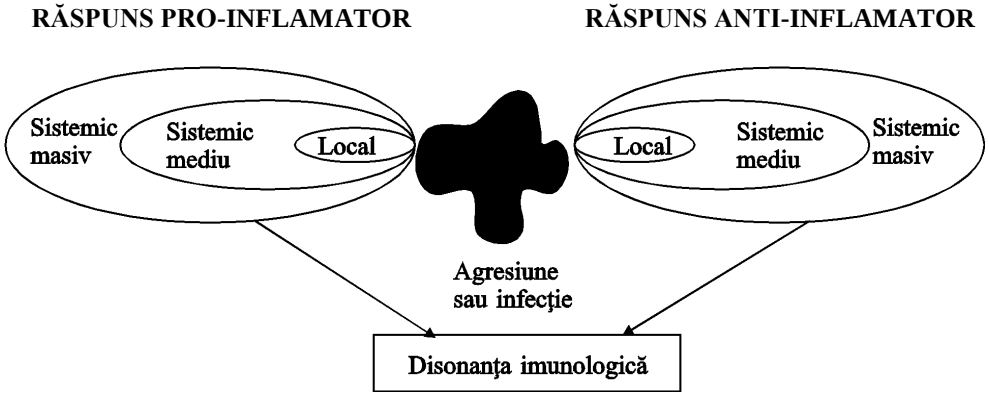


Fig. 9.2. ***Răspunsul sistemic la agresiunea severă***

Placa turnantă în fiziopatologia şocului, indiferent de originea sa, este reprezentată de modificările de la nivelul sistemului cardiovascular. În şoc, fiecare componentă a acestui sistem suferă o serie de modificări ce vor constitui baza suferinţei celulare şi, ulterior, a disfuncţiei de organ.

a. *Volumul intravascular* este factorul de reglare a presiunii medii circulatorii, care asigură în acelaşi timp, întoarcerea venoasă. În şoc, volumul intravascular scade, fiind principalul factor de insuficienţă circulatorie, în şocul necardiogen. Diminuarea sa se datoreşte pierderii de apă şi de elemente figurate ale sângelui din spaţiul intravascular, ca urmare a creşterii permeabilităţii endoteliale. Urmarea este scăderea întoarcerii venoase, a volumului end-diastolic, rezultatul fiind scăderea debitului cardiac.

b. *Cordul*, o altă componentă importantă a sitemului cardio-vascular, este afectat. Dacă în şocul cardiogen disfuncţia cordului este primară, în şocul septic depresia miocardică se realizează sub acţiunea agenţilor depresanţi, fie interni (mediatori chimici), fie externi (acţiunea directă a agenţilor patogeni), rezultatul fiind însă acelaşi: creşterea frecvenţei cardiace, scăderea contractilităţii miocardice, ducând la modificarea balanţei presarcină-postsarcină, având drept rezultat o accentuare a scăderii debitului cardiac.

c. *Rezistenţa circulatorie*, dată de tonusul arteriolar, creşte, ceea ce reprezintă un obstacol pentru ejecţia ventriculară, accentuând deficitul circulator şi hipoperfuzia tisulară.

d. *Sectorul capilar*, aria cea mai extinsă a sistemului vascular, care asigură schimburile nutriţionale şi metabolice între spaţiul intravascular şi cel extravascular, scade. Scăderea suprafeţei sale se datoreşte pe de o parte închiderii de capilare prin microemboli septici, rezultatul activităţii procoagulante a toxinelor bacteriene, pe de altă parte scăderii fluxului sanguin, ca urmare a pierderilor din sectorul intravascular. Deficitul de irigaţie tisulară are ca rezultat imediat afectarea metabolismului celular, în primul rând datorită scăderii ofertei de oxigenare la nivelul ţesuturilor, care nu poate fi contracarată decât până la un punct, prin creşterea ratei de extracţie a oxigenului (RE); dincolo de acestă valoare se acumulează o datorie de oxigen (OSD –

Oxigen Supply Dependance) care creşte pe măsura prelungirii suferinţei celulare.

e. *Venulele* intervin în rezistenţa vasculară în proporţie de 10-15%. Viteza de circulaţie mai redusă favorizează apariţia de microemboli şi a ocluziilor vasculare, cu creşterea presiunii hidrostatice capilare accentuând trecerea apei spre spaţiul interstiţial.

f. *Şunturile arteriovenoase* se deschid ca urmare a deficitului de perfuzie, accentuând degringolada de la nivelul micii circulaţii.

g. *Sistemul venos* reprezintă componenta capacitivă a aparatului circulator, ce conţine 80% din volumul circulant. Creşterea tonusului vascular reprezintă un mecanism compensator faţă de scăderea debitului cardiac.

h. *Reţeaua circulatorie sistemică* - ocluzia unor vase în circulaţia pulmonară şi sistemică împiedică ejecţia ventriculară, accentuând tulburările circulatorii.

Toate aceste modificări duc la instalarea şocului circulator al cărui tablou este ilustrativ reunit în şocul septic (tabelul 9.3)

Tabelul 9.3 *Clasificarea şocului circulator*

Cardiogen	• *infarcutul miocardic*
	• aritmii
	• cardiomiopatii
	• valvulopatii
Obstructiv	• *embolia pulmonară*
	• tamponada pericardică
Distributiv	• *sepsis*
	• anafilaxie
	• arsuri
	• neurogen
	• SIRS
Hipovolemic	• *hemoragic*
	• traumatic

Spre deosebire de formele mecanice de şoc (şoc cardiogen, prin embolie pulmonară) care necesită în primul rând rezolvarea leziunii iniţiale, şocul septic în care rolul primordial este jucat de mediatorii chimici şi dezvoltarea SIRS, nu este rezolvat prin neutralizarea agentului infecţios, întrucât este greu de echilibrat degringolada microcirculaţiei, suferinţa celulară şi disfuncţia de organ determinate de acţiunea mediatorilor.

Răspunsul inflamator şi SIRS se pot dezvolta sub acţiunea unei multitudini de agenţi patogeni şi în strânsă corelaţie cu capacitatea de apărare a organismului (tabelul 9.4).

Indiferent de agentul patogen implicat, răspunsul organismului la infecţie presupune eliberarea unui număr mare de mediatori. Răspunsul inflamator poate fi împărţit în cele cinci faze:

- recunoaşterea agentului patogen sau a agresiunii tisulare;
- eliberarea moleculelor semnal;

Tabelul 9.4. *Microorganismele prezente în sepsisul sever şi condiţiile favorizante*

Microorganisme	Splenectomie	Deficit de complement	Ciroză	Agresiune de ţesuturi moi	Turism în zone endemice
S. pneumoniae	+	+	+		
S. pyogenes		+			+
S. aureus			+	+	
N. meningitidis		+			+
C. perfringens				+	
V. vulnificus			+	+	
A. hydrophila				+	
C. canimorsus			+	+	
Y. pestis					+
R. rickettsii					+
E. chafeenesis					+
Dengue virus					+
P. falcifarum					+
Babesia	+				+

- acţionarea celulelor efectoare;
- distrugerea agentului infecţios;
- restabilirea integrităţii tisulate.

Rolul endoteliului în urma agresiunii microbiene, deşi nu pe deplin elucidat, este în prezent recunoscut. Astfel, sepsisul grav este acum recunoscut a fi o „boală a endoteliului“, o endotelită generalizată. Celula endotelială este un important situs de eliberare a mediatorilor chimici, factori de creştere, factorul de agregare a plachetelor, a endotelinei – substanţe puternic vasoconstrictoare, a oxidului nitric (NO). Oxidul nitric se obţine în ciclul L-argininei sub acţiunea unei nitric-oxidsintetază (NOS); există *NOS endotelială*, a cărei activitate este legată de Ca++ intracelular; NO astfel obţinut are rol vasodilatator şi antiagregant plachetar.

În condiţiile de agresiune apar NOS indusă, sub acţiunea unor stimuli ca TNF-α, IL1. Activitatea sa nu depinde de Ca++, produce cantităţi mari de NO cu rol vasodilatator (via C-GMP) şi antiagregant plachetar, dar şi de lezare celulară împreună cu ceilalţi radicali liberi de oxigen. Radicalii liberi de oxigen, pe lângă NO, acidul hipocloros, radicalul hidroxil, peroxidul de H2, ionul superoxid, iau naştere în procesele oxidative din mitocondrie şi au rol direct citotoxic (acţionând asupra ADN celular), dar şi hemodinamic. În mod normal sunt eliminaţi în proporţie de 95% odată cu apa - în condiţiile unei infecţii sever se acumulează în organism, exercitându-şi efectele nocive. Un rol esenţial în distrugerea celulară îl joacă mecanismul de reperfuzie tisulară, prin care reluarea perfuzării unui ţesut ischemiat, atrage după sine mobilizarea radicalilor liberi de oxigen, a altor mediatori chimici şi produşi toxici de catabolism cu efect citotoxic.

În distrugerea celulară nu trebuie uitată apoptoza, indusă sub acţiunea mediatorilor chimici, dar şi de unii produşi bacterieni. Apoptoza, acea moarte celulară

programată din interiorul celulei, este o altă cauză a distrucţiei celulare din sepsisul sever, dovedită experimental în special la nivelul ţesutului pulmonar (fig.9.3.)

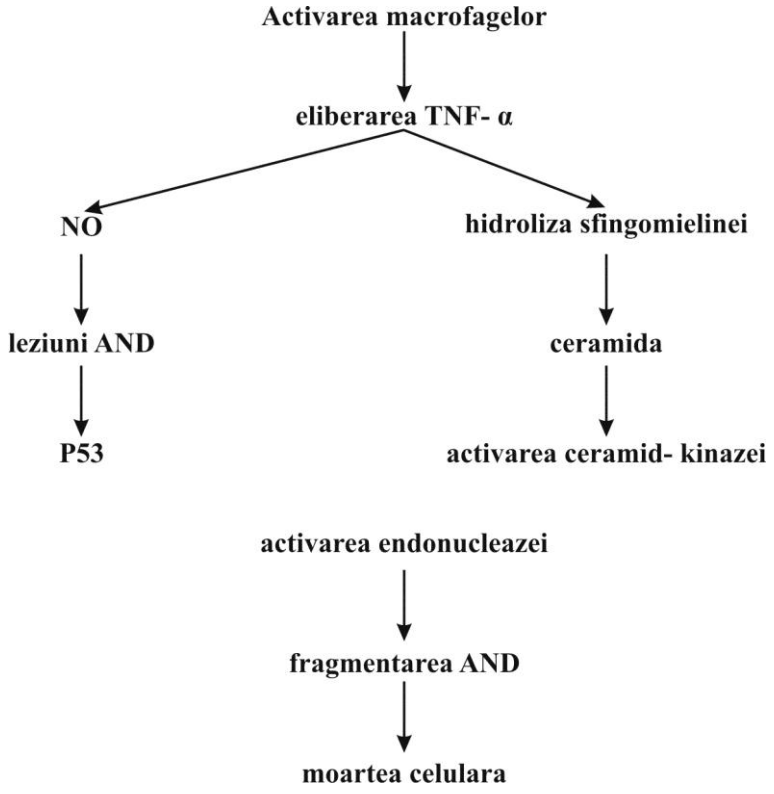


Fig.9.3. ***Mecanismul de producere a apoptozei***

Sub acţiunea acestei multitudini de mediatori şi produşi ai catabolismului celular ce se acumulează în condiţiile hipoxiei şi hipoperfuziei tisulare, se declanşează acest tablou patogenic care, dacă progresează, va duce la disfuncţie organică (MODS) şi apoi stadiul final al insuficienţei multiple de organ (MSOF).

Afectarea pulmonară în sepsis

Insuficienţa respiratorie acută în sepsis. În sepsisul grav, se dezvoltă în plămâni agresiunea acută pulmonară (ALI – Acute Lung Injury) sau sindromul de destresă respiratorie acută (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome – tabelul 9.5).

Apărută fie ca disfuncţie respiratorie sub acţiunea mediatorilor chimici eliberaţi în cursul SIRS, fie prin afectare directă pulmonară prin pneumonie, bronhopneumonie, abces pulmonar, cu sau fără afectare pleurală.

Agenţii infecţioşi ce pot fi implicaţi sunt variaţi:

- bacterii;
- virusuri;
- fungi.

Bacterii	▪ *Streptococcus pneumoniae, Staphyloccosus aureus, H.influenzae* ▪ *b. anaerobi(*pneumonie de aspiratie*):* - *Bacteroides spp.* - *Fusobacterium spp.* - *Prevotella spp.* ▪ *Enterobacteriacee* ▪ *E. coli* ▪ *Kl. pneumoniae* ▪ *Serratia spp.* ▪ *Ps. aeruginosa* ▪ *Legionella spp.* ▪ *Acinetobacter spp.* ▪ *Proteus spp.* ▪ *Enterococcus spp.* ▪ *Salmonella spp.*
Virusuri	▪ *v. gripal* ▪ *v. sincitial respirator* ▪ *adenovirusuri(tip 4 si 7)*
Fungi	▪ *Histoplasma capsulatum* ▪ *Coccidoides immitis* ▪ *Aspergillus spp.* ▪ *Candida* spp.

Tabelul 9.5. *Criteriile pentru ALI şi ARDS recomandate de Comitetul de consens americano-european*

Criteriu	Debut	Oxigenare	Rg pulmonar	Presiunea în artera pulmonară
ALI	acut	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$mmHg	Infiltrat interstiţial, bilateral	18 mm Hg, fără semne clinice de suprasolicitare atriului stâng
ARDS	acut	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$mmHg	Infiltrat interstiţial, bilateral	18 mm Hg, fără semne clinice de suprasolicitare atriului stâng

Sepsisul sever este cea mai frecventă cauză de ARDS (peste 1/3 din cazuri); ARDS se dezvoltă în 25-42% din pacienţii cu sepsis sever, cel mai frecvent în infecţiile pulmonare sau cele intraabdominale. Mortalitatea în ARDS se menţine ridicată, 30-70%, cu valori crescute în ARDS din sepsisul grav şi MSOF.

Sindrom complex, definit ca hipoxemie refractară la administrarea de oxigen 100%, are la bază modificările vasculare şi distrucţiile tisulare care apar ca urmare a acţiunii mediatorilor chimici: edemul alveolelor care apare prin creşterea permeabilităţii endoteliului pentru apă; atelectazia pulmonară rezultată prin

inundaţia alveolară şi degradarea surfactantului alveolar; scăderea complianţei pulmonare datorită atelectaziei. Creşterea permeabilităţii barierei alveolo-capilare este cauza instalării edemului pulmonar acut necardiogen (NCE – Noncardiogen Edem) care stă la baza apariţiei ARDS.

Debutul clinic al bolii este marcat de creşterea frecvenţei respiratorii şi, ulterior, apariţia dispneei. Iniţial, tegumentele şi mucoasele sunt normal colorate şi numai dozarea gazelor sanguine indică hipoxemia prin scăderea PaO_2 şi creşterea $PaCO_2$. Odată cu progresia leziunii, pacientul devine cianotic, iar dispneea şi tehipneea se accentuează.

La ascultaţia plămânului se percep raluri fine (crepitante şi subcrepitante) pe ambele arii pulmonare.

Radiografia pulmonară poate arăta câmpuri pulmonare clare iniţial, pentru ca ulterior să fie vizibil infiltrat interstiţial hiliobazal bilateral. Criteriile clinice pentru diagnosticul de ARDS au fost împărţitite în majore şi minore (tabel 9.6).

Tabelul 9.6. *Criteriile clinice pentru ARDS*

Criterii majore	• hipoxemie refractară • complianţă scăzută • scăderea volumului rezidual • creşterea ventilaţiei spaţiului mort • Rx: desen difuz interstiţial
Criterii minore	• creşterea debitului cardiac • hiperventilaţie • excluderea edemului cardiogen

Progresia ARDS se realizează în mai multe stadii.

Stadiul I: poate trece neobservat clinic şi se traduce prin polipnee; prezenţa dispneei cu caracter expirator este alarmantă. Paraclinic, asistăm la scăderea valorilor complianţei pulmonare efective (Cef., normal: 50 cm^2/cmH_2O)

Cef = volum curent / presiunea de vârf în căile aeriene.

Stadiul II: disfuncţia respiratorie se accentuează şi se traduce clinic prin:

- persistenţa hiperventilaţiei şi accentuarea ei;
- hipoxemie progresivă;
- scăderea accentuată a complianţei pulmonare;
- creşterea frecvenţei de şunt pulmonar.

Astfel, frecvenţa respiratorie ajunge la 80-90/min, polipnee care nu este influenţată de administrarea de O_2 pe sondă sau pe mască, indiferent de debit şi de concentraţie. Dozarea gezelor sanguine indică o scădere importantă a PaO_2, chiar sub inhalarea de O_2 100%.

Hipoxia, care se asociază cu alcaloza respiratorie, datorită devierii la stânga a curbei de disociere a hemoglobiinei, oferă condiţii improprii de oxigenare a ţesuturilor. Ca urmare, apar semne de disfuncţie şi la nivelul altor organe. În acest stadiu apare tahicardia şi hipotensiunea arterială care însoţeşte întotdeauna ARDS

din sepsisul sever. Afectarea hemodinamică duce la disfuncţie renală, concretizată în oligoanurie, cu probe funcţionale renale modificate, dar şi disfuncţie digestivă cu pareză intestinală, stază gastrică, eventual afectare hepatică cu modificarea testelor funcţionale hepatice sau, uneori, vărsături în „zaţ de cafea".

Stadiul III: în acest stadiu, funcţia respiratorie este mult modificată, PaO2 scade şi PaCO2 creşte progresiv, se instalează acidoza lactică (apărută compensator pentru refacerea echilibrului acido-bazic) şi ulterior, odată cu progresia fenomenelor în plămân, acidoza mixtă: metabolică şi gazoasă.

Dezechilibrul hemodinamic se accentuează, ducând la hipotensiune arterială cu accentuarea disfuncţiei de organ. Persistenţa acestor tulburări vor duce la leziuni celulare şi apariţia insuficienţei organice multiple (MSOF).

Stadiul IV: se caracterizează printr-o funcţie respiratorie puternic afectată, degringoladă hemodinamică, comă şi deces.

Diagnosticul corect, în timp util şi pentru o asistenţă medicală corespunzătoare, presupune monitorizarea continuă a următorilor parametri:

- gazele sanguine (PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2)
- pH actual şi standard;
- volumul curent;
- frecvenţa respiratorie;.
- ventilaţia/minut;
- presiunea arterială;
- frecvenţa cardiacă.

Supravegherea bolnavului în secţii dotate de terapie intensivă, presupune o monitorizare complexă:

a) *parametri hemodinamici:*
- EKG (scopic continuu şi grafic de câte ori este necesar);
- presiunea arterială medie;
- presiunea arterială pulmonară;
- presiunea atriului drept;
- presiunea în capilarul pulmonar blocat (PCWP – Pulmonary Capillary Wedge Pressure);
- debitul cardiac;
- indexul cardiac;
- indexul rezistenţei vasculare sistemice (IRVS);
- indexul rezistenţei vasculare pulmonare (IRVP).

b) *parametri ventilatori:*
- frecvenţa ventilaţiei mecanice (FVM);
- fracţia de oxigen inspirat (FiO_2);
- valoarea PEEP (presiunea pozitivă la sfârşitul expirului);
- volumul curent fixat pe ventilator;
- valoarea saturaţiei de O_2 în sângele arterial (SaO_2);
- valoarea saturaţiei de O_2 în sângele venos mixat (SvO_2);
- valoarea presiunii parţiale a CO_2 în sângele venos ($PvCO_2$)

c) *alţi parametri:*
   - radiografia pulmonară;
   - valori ale constantelor echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic;
   - valorile parametrilor echilibrului fluido-coagulant;
   - monitorizarea funcţiei renale;
   - monitorizarea funcţiei cardiace;
   - monitorizarea statusului metabolic şi nutriţional;
   - curba termică;
   - examene bacteriologice (hemocultură, urocultură etc.) şi reactanţii de fază acută;

Urmărirea tuturor acestor parametri permite evaluarea corectă a funcţiei respiratorii şi, deci, un diagnostic corect ARDS (tabel 9.7).

Indiferent de cauza care determină dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută, modificările anatomo-patologice care apar la necropsie sunt aceeaşi. Macroscopic, plămânii sunt gri, rigizi edemaţiaţi cu regiuni hemoragice, atelectazice şi de consolidare.

Microscopic, se constată edem şi infiltrat celular polimorf în septurile interalveolare, cu fisuri ale membranei alveolo-capilare (capillary-leak), fapt ce explică prezenţa eritrocitelor în spaţiul interstiţial. Acesta este stadiul I, în care infiltratul nu este masiv, permiţând o funcţie respiratorie aparent normală. În acest stadiu, leziunile sunt reversibile.

Tabelul 9. 7. *Limitele funcţiei pulmonare şi prezenţa ARDS*

Funcţia	**Limite acceptabile**	**ARDS**
1. Oxigenarea		
– presiunea O_2 în sângele arterial (PaO_2)	PaO_2>90 la FiO_2=0,4	PaO_2<90 la FiO_2=0,4
– presiunea parţială a O_2 în sângele arterial raportată la fracţia inspirată de O_2 (FiO_2))	PaO_2/FiO_2>250	PaO_2/FiO_2≤250
– gradientul alveolo-arterial de O_2 (în respiraţia cu O_2 100% FiO_2=1) pentru 10-15 min.	$AaDO_2$=50-200 mmHg	$AaDO_2$>50-200 mmHg
2. Ventilaţie		
– presiunea parţială CO_2 în sângele arterial;	$PaCO_2$=35-40 mmHg	$PaCO_2$≤30 mmHg
– minut-volumul	MV<12 l/min	MV>12 l/min
3. Mecanică		
– frecvenţa respiratorie	FR=12-25/min	FR>25/min
– complianţa efectivă	Cef=50 cm^2/cmH_2O	Cef <50 cm^2/cmH_2O

În stadiul II, leziunile sunt de asemenea, reversibile, dar mai accentuate; infiltrat în septurile intraalveolare în procent de 40-50%, depozite de fibrină şi exudat proteic în alveole, distrugerea parţială a septurilor inter-alveolare; uneori prezenţa de membrane hialine. În acest stadiu, rămân alveole funcţionale în procent

de 50-60%.

În stadiul III apar leziuni ireversibile, date de proliferarea pneumocitelor tip II, prezenţa depozitelor de colagen şi fibrină cu tendinţa de dezorganizare a structurilor normale alveolare, la care se adaugă membranele hialine şi zone de necroză.

În stadiul IV, plămânul devine nefuncţional prin dezorganizasrea structurii sale, infiltrat organizat conjunctiv, focare extinse de necroză, cu zone hemoragice şi atelectazie.

Disfuncţia cardiacă în sepsis. În sepsis, cordul este interesat in special datorită modificărilor circulatorii induse de apariţia mediatorilor chimici la care se adaugă factori de depresie miocardică, dar poate fi şi interesat direct prin localizarea infecţiei la acest nivel: endocardita, miocardita, pericardita, pancardita.

Cauzele infecţioase pot fi: bacterii, virusuri, fungi.

Agenţii etiologici implicaţi în afectarea cardiacă/ endocardiacă:

- *Streptococi viridans*: 30-40 %
- *Enterococi*: 5-18 %
- *Stafilococi (S. aureus, S. epidermidis):* 10-27 %
- *Ps. Aeruginosa, E. coli, Kl. pneumoniae:* 1, 5-13 %
- *Fungi*: 2- 4 %

Agenţii etiologici implicaţi în afectarea miocardiacă şi pericardică:

- ***Virusur***i: *Coxackie A, B*
  Adenovirusuri
  v. gripal A, B
  v. herpetice
  v. hepatitei B
  v. HIV
- ***Bacterii****: Streptococcus pneumoniae*
  Staphylococcus aureus
  N. meningitidis
  H. influentzae
  Pseudomonas
- ***Fungi*****:** *Aspergillus spp.*
  Candida spp.

Prezenţa suferinţei cardiace în sepsis este recunoscută de mai bine de 40 de ani. În anii ’50 Weil şi colab. au semnalat faptul că prezenţa endotoxinei la câine determină hipotensiune şi scăderea debitului cardiac. Mai târziu, în 1965, Wilson şi colab. au semnalat prezenţa unui răspuns hiperdinamic în faza precoce din şoc, care intervine pentru menţinerea debitului cardiac şi a tensiunii arteriale.

Studiile clinice realizate ulterior au arătat că în şocul septic scade rezistenţa vasculară periferică şi, ca urmare, scade tensiunea arterială chiar în prezenţa unui debit cardiac normal. Vasodilataţia excesivă cu hipotensiune refractară la tratament par a fi cauzele majore de mortalitate în şocul septic. Urmărirea parametrilor cardiaci în şocul septic pot avea valoare prognostică (tabel 9.8).

Tabelul 9.8. *Parametrii hemodinamici în şocul septic*

Determinare	Parametri	Valoare	%
• la internare	• frecvenţa cardiacă	106/min	<0,5
• la 24 de ore	• frecvenţa cardiacă • rezistenţa vasculară sistemică	95/min 1529 dy/s/cm^2	<0,01 <0,1
• modificări în cursul a 24 de ore	• frecvenţa cardiacă • index cardiac (l/min.m^2)	18 0,5	<0,01 <0,5

Astfel s-a constatat că o frecvenţă cardiacă iniţială sub 106/min şi la 24 de ore sub 95/min cu index cardiac mai mare de 1529 dy/s/cm^2 este asociată cu un prognostic favorabil. De asemenea, şansele de supravieţuire sunt mai mari dacă frecvenţa cardiacă scade în primele 24 de ore cu 18 bătăi/min sau mai mult, iar indexul cardiac nu scade cu mai mult de 0,5 l/min·m^2. Rezultă că normalizarea parametrilor hemodinamici în primele 24 de ore sunt de prognostic favorabil.

Deşi importanţa modificărilor hemodinamice în sepsis este de necontestat, nu este de neglijat rolul depresiei miocardice. În patogenia depresiei miocardice sunt incriminate două mecanisme posibile. Pe de o parte scăderea fluxului sanguin cardiac determină o ischemie miocardică difuză, pe de altă parte afectarea miocardului se realizează sub acţiunea unui mediator chimic – factorul de depresie miocardică (DMF – Depressant Myocardic Factor). Studiile clinice din ultimii ani au fost realizate cu cateter în sinusul coronarian, cu care s-a măsurat fluxul sanguin şi lactatul in sinus. Rezultatele nu au fost cele aşteptate. La pacienţii cu şoc septic studiaţi, fluxul coronarian era normal sau crescut, iar concentraţia de lactat era mai mică decât în sângele arterial (tabel 9.9).

În felul acesta, teoria afectării cardiace prin ischemie dată de fluxul sanguin scăzut nu a fost confirmată de studiile clinice.

Tabelul 9.9. *Funcţia ventriculară în şocul septic*

Parametru	Recuperaţi			Decedaţi		
	Iniţial	Final	%	Iniţial	Final	%
• fracţie de ejecţie Vs	31	47	0,01	40	43	NS*
• index de volum	145	106	0,12	124	102	NS
• fracţie de ejecţie Vg	35	51	0,01	41	39	NS
• index de volum endo-diastolic	124	88	0,3	120	114	NS

***** nesemnificativ statistic

S-au realizat studii în vitro privind rolul factorului seric de depresie miocardică asupra contractilităţii fibrei miocardice. Experimentul realizat pe mai multe grupe de pacienţi a arătat o scădere a contractilităţii fibrei miocardice sub acţiunea factorului de depresie din serul pacienţilor cu şoc septic aflat în faza de creştere a reactanţilor de fază acută. Această scădere nu a fost prezentă în cazul în care s-a folosit serul bolnavilor recuperaţi după şoc septic sau la pacienţii critici neseptici.

Silverman şi colab. semnalează un deficit de răspuns miocardic la acţiunea

catecolaminelor în sepsisul grav. Această deficienţă se datoreşte unei stimulări insuficiente a α-receptorilor adrenergici în ciclul adenozin monofosfat. Se poate concluziona că această disfuncţie privind receptorii α-adrenergici poate fi una din cauzele depresiei miocardice în sepsis.

Funcţia sistolică ventriculară stângă. Răspunsul hemodinamic hiperdinamic după refacerea volumului circulant, constă în apariţia tahicardiei, creşterea debitului cardiac şi a rezistenţei vasculare periferice. Desi este admis că disfuncţia cardiacă apare la finalul evoluţiei unui sepsis grav, în stadiul terminal, modificarea activităţii cardiace nu trebuie neglijată, ea fiind anunţată în primul rând de scăderea debitului cardiac.

S-a constatat că, deşi debitul cardiac poate fi normal, travaliul „stroke" (dat de produsul dintre stroke volum şi presiunea arterială) este scăzut, din cauza scăderii ambilor parametri. Studiile au demonstrat că există o curbă de performanţă a ventricolului stâng normală la supravieţuitori, dar scăzută la decedaţi, în ciuda terapiei inotrop pozitive administrată (fig.9.4).

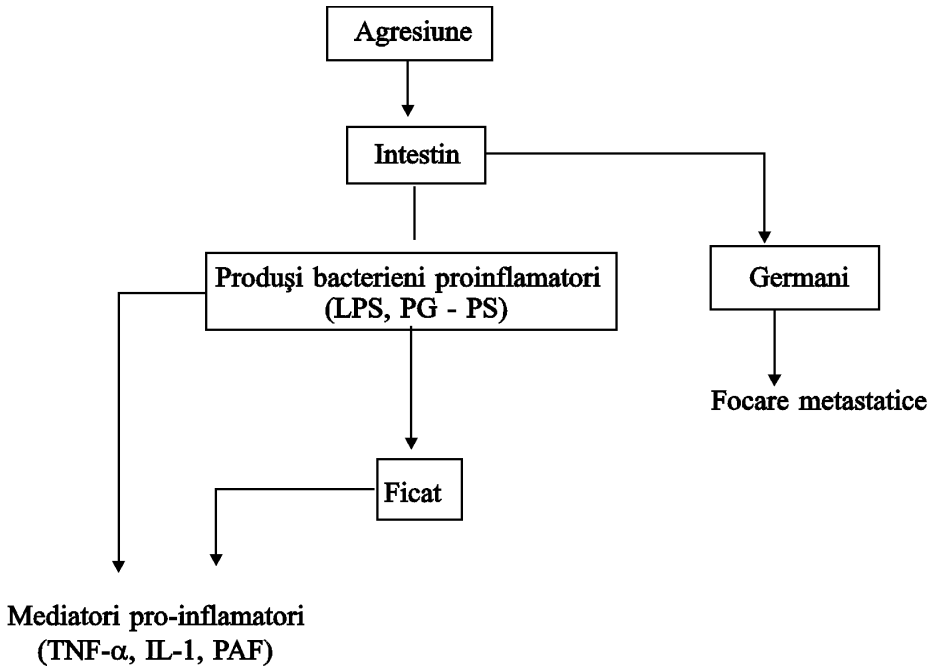


Figura 9.4 .*Consecinţele posibile ale afectării mucoasei intestinale la bolnavul critic*

Studiile bazate pe angiografie nucleară au dovedit coborârea curbei stroke travaliului versus volum endo-diastolic.

Scăderea fracţiei de ejecţie, observată la pacienţii cu şoc septic cu ajutorul echocardiografiei sau tehnici nucleare, pare a fi cauza primordială a disfuncţiei cardiace. Scăderea fracţiei de ejecţiei apare prococe comparativ cu vasodilataţia sistemică şi hipotensiunea, de aceea reabilitarea ei depinde în cea mai mare parte

de postsarcină, acest fapt ar putea explica prezenţa supravieţuitorilor chiar cu fracţie de ejecţie scăzută, compensată prin scăderea postsarcinii ventricolului stâng.

Funcţia diastolică ventriculară stângă. De fapt, în sepsis, chiar în prezenţa scăderii fracţiei de ejecţie, debitul cardiac este restabilit prin scăderea postsarcinii (vasodilataţie sistemică) şi a presarcinii (dilataţie ventriculară).

Dilataţia ventriculului se datorează creşterii complianţei miocardice şi a volumului end-diastolic, pentru o presiune dată. Creşterea complianţei miocardului stâng determină o anumită valoare a presiunii de închidere a arterei pulmonare pentru a asigura un debit cardiac maximal. Această valoare a presiunii de închidere a arterei pulmonare trebuie menţinută sub 18 mmHg sub administrarea de fluide. La pacientul septic, valoarea optimă se situează între 12-16 mmHg, pentru a nu suprasolicita ventriculului stâng, motiv pentru care administrarea de lichide se face cu prudenţă.

Deşi încă controversate, studiile privind complianţa ventriculului stâng şi a volumului end-diastolic, au ajuns la concluzia că aceşti parametri au valori crescute în faza precoce a şocului şi scad în stadiul terminal.

Funcţia ventriculară dreaptă. În afară de scăderea globală a contractilităţii miocardice, funcţia ventriculului drept este afectată de creşterea postsarcinii, deşi relaţia dintre creşterea presiunii în artera pulmonară şi scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului drept nu a fost dovedită cu singuranţă în sepsis. Studiile au arătat că pacienţii cu o creştere importantă a presiunii în circulaţia pulmonară, ca în cazul bolnavilor cu ARDS, fracţia de ejecţie este asigurată prin dilatarea ventriculului drept. Se pare că disfuncţia ventriculului drept este legată mai mult de disfuncţia ventriculară stângă, şi mai puţin de scăderea fracţiei de ejecţie datorită hipertensiunii din mica circulaţie.

Bineînţeles că dilataţia ventriculului drept presupune o creştere a tensiunii peretelui cu un necesar mai mare de O_2. Dacă în condiţii normale perfuzia coronariană a ventriculului drept se realizează atât în sistolă cât şi în diastolă, nu numai în diastolă ca în cazul ventriculului stâng, devine în această situaţie limitată în special în sistolă, când scade presiunea sanguină. Acest dezechilibru creat între oferta şi necesarul de O_2 ar putea explica scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului drept în şocul însoţit de hipotensiune.

Aceste observaţii au importanţă terapeutică deosebită pentru că administrarea unei cantităţi excesive de lichide, în prezenţa unei hipotensiuni pulmonare sau a unei scăderi a performanţei inimii drepte, poate duce la suprasolicitare ventriculară dreaptă, cu supradilataţie, creşterea presiunii spre septul intraventricular, cu împingerea lui spre ventriculul stâng, scăderea presiunii ventriculului stâng şi scăderea debitului cardiac. Ca urmare, în echilibrarea funcţiei cardiace, ar fi de interes capital să identificăm pacienţii cu risc de a dezvolta deficit de O_2 la nivelul miocardului, pentru că la aceştia importantă este infuzia cu vasopresoare care asigură presiunea în circulaţia coronariană, şi nu infuzia de fluide.

Afectarea cardiacă în sepsis este mai severă în prezenţa unor afecţiuni cardiace preexistente.

La necropsia bolnavilor decedaţi, s-au constatat leziuni de miocardită şi necroză datorită hipoxiei miocardice. Miofibrilele nu mai au structură normală, ci au citoplasmă dezorganizată, cu absenţa nucleilor pe zone extinse.

Se poate concluziona că în sepsis, disfuncţia cardiacă poate accentua hipotensiunea dacă creşterea debitului cardiac nu poate face faţă vasodilataţiei arteriale. În aceste condiţii, oxigenarea tisulară nu poate fi asigurată, se instalează disfuncţia şi apoi insuficienţa celulei.

Disfuncţia barierei intestinale în sepsis. În mod normal tractul gastro-intestinal superior (stomacul şi duodenul) este steril sau aproape steril; conţinutul bacterian ajunge la 10^3-10^7 bacterii/ml de conţinut in intestinul subţire; la 10^{10}-10^{12} bacterii/g de materii fecale din colon. Microflora intestinală saprofită constituie un ecosistem stabil cu peste 500 de specii care trăiesc în interrelaţie intimă cu epiteliul intestinal. Microorganismele sunt în proporţie de 90% anaerobe (Bacteriodes, Clostridii, Peptostreptococi etc.) şi bacterii enterice facultativ anaerobe 40% (în special E. Coli). Studiile clinice realizate pe pacienţi critici, în secţiile de terapie intensivă, au demonstrat că după 6-10 zile de internare în secţia TI, prezentau în proporţie de 80% germeni Gram-negativ în sucul gastric, iar E. coli a fost izolată din rect în cele mai multe din cazuri.

Produşii microbieni ai germenilor din tractul gastro-intestinal conţin, printre altele, o cantitate mare de lipopolizaharid, component important al peretelui bacteriilor Gram-negativ, dar şi mari concentraţii de produşi bacterieni cu rol proinflamator cum sunt: oligopeptidele, N-formil-metionil sau polimeri de peptidoglican-polizaharide, capabile să inducă sinteza unor factori ca TNF-α şi IL_1 în celulele Kupffer din ficat.

Se poate spune că, pentru pacientul critic, deci şi pentru cel cu sepsis grav, intestinul reprezintă un „abces nedrenat“, deoarece trecerea bacteriilor sau a produşilor lor în circulaţia sistemică, chiar în absenţa unei disfuncţii anatomice a bacteriei intestinale, poate fi cauza ireversibilităţii în şocul chiar corect tratat.

Începând din anii ’80, a început să fie discutat faptul că la bolnavii critici se instalează un „sepsis de origine intestinală“ datorită scăderii funcţiei de barieră a mucoasei intestinale şi absorbţia de germeni şi produşi bacterieni în circulaţia sistemică. Pe de altă parte, aceşti produşi trec şi în circulaţia portală, determinând activarea celulelor Kupffer din ficat, cu sinteza de factori pro-inflamatori. De aceea, afectarea rolului de barieră a mucoasei intestinale, poate fi considerată ca un generator de mediatori, accentuând suferinţa bolnavului critic (fig. 9.4).

Acest fenomen cuprinde două aspecte importante: *translocaţia bacteriană* şi *creşterea permeabilităţii mucoasei intestinale*.

Studiile experimentale realizate pe animale au dovedit că translocaţia bacteriană se măsoară prin unităţile viabile formatoare de colonii (CFUs – Colony-formating Units) din noduli limfatici enterici, ficat, splină, plămân şi sânge.

Studiile cu markeri radioactivi au arătat că cele mai multe din bacterii sunt distruse în cursul acestui proces, în cazul în care mucoasa intestinală este intactă.

În condiţii normale, epiteliul intestinal prezintă o permeabilitate selectivă, care exclude pasajul transepitelial al germenilor şi produşilor acestora. În condiţii

patologice, permeabilitatea mucoasei intestinale creşte. Acest fapt a putut fi demonstrat măsurând concentraţia în urină şi plasmă a două substanţe introduse simultan pe sonda naso-gastrică: una ce trece în mod obişnuit bariera intestinală şi o alta ce traversează bariera în condiţii patologice, prezenţa acesteia atestând afectarea permeabilităţii barierei intestinale.

Prezente la bolnavul critic, aceste două procese, translocaţia bacteriană şi creşterea permeabilităţii barierei intestinale, explică în multe cazuri prezenţa factorului septic şi ireversibilitatea unui şoc, cu atât mai mult al celui septic. Studiile clinice au dovedit că examenele bacteriologice realizate pe noduli limfatici enterici preluaţi intraoperator sau postmortem, au fost pozitive, culturile identificând germeni Gram-negativ. S-a ajuns la concluzia că pacienţii cu astfel de culturi pozitive prezintă un risc de două ori mai mare de a dezvolta metastaze septice intraabdominale decât cei cu culturi negative. De asemenea, prezenţa culturilor pozitive din ganglionii enterici cu un prognostic rezervat, deşi nu s-a putut preciza o corelaţie cu mortalitatea.

Prezenţa hemoculturilor pozitive la pacienţii cu şoc septic este greu de interpretat, având în vedere că agresiunea primară este însăşi infecţia. De altfel, studii clinice realizate în secţii de terapie intensivă, au dovedit că nu a existat o preponderenţă a bacililor Gram-negativ enterici.

În pofida acestor rezultate contradictorii, rolul de pivot al intestinului în agravarea unui bolnav critic este în unanimitate acceptat. În plus, un alt factor discutat azi este rolul aciditătii sucului gastric, studiile clinice dovedind îmbunătăţirea prognosticului la pacienţii la care acidoza gastrică a fost neutralizată.

Rolul intestinului la pacienţii critici trebuie înţeles prin prisma unui sistem complex anatomo-funcţional, în care, pe lângă structura anatomică a epiteliului şi conţinutul său microbian, trebuie avut în vedere rolul peristaltismului intestinal şi interrelaţia funcţională dintre intestin, formaţiunile limfatice şi alte celule imunocompetente.

În condiţii normale, în intestin colonizarea intraluminală nu poate fi excesivă, deoarece prezenţa germenilor anaerobi împiedică dezvoltarea unor specii aerobe patogene, fenomen denumit *rezistenţă la colonizare*. Utilizarea antibioticelor cu spectru larg, dezechilibrează flora comensală, favorizând dezvoltarea unor astfel de specii patogene, care în urma translocaţiei bacteriene, pot ajunge în circulaţia sistemică.

Epiteliul intestinal însuşi joacă rol important în asigurarea rolului de barieră al intestinului, în mod normal, permeabilitatea este asigurată fie de enterocit (polul transcelular), fie la nivel interenterocitar (polul paracelular). La nivelul polului paracelular se realizează în condiţii normale absorbţia de substanţe nutritive, apă şi electroliţi. În condiţii patologice, permeabilitatea creşte prin utilizarea polului transcelular, pentru substanţele lipido-solubile. S-a demonstrat o creştere a adezivităţii germenilor la nivelul membranei enterocitului, fapt ce favorizează migrarea lor pe cale preponderent transcelulară.

Un alt factor ce intervine în modificarea permeabilităţii epiteliului

intestinal, este modificarea microcirculaţiei la nivelul vilozităţilor intestinale. Hipoxia la nivelul celulelor vilozităţilor coriale, va determina o suferinţă celulară, cu reducerea absorbţiei de apă şi electroliţi şi prezenţa unei hiperosmolarităţi intraluminale, ce va forţa permeabilitatea intestinală, antrenând şi germeni şi produşi bacterieni. Prelungirea suferinţei enterocitului va determina leziuni anatomice care vor accentua permeabilitatea barierei intestinale. Apariţia de noi factori proinflamatori local, determină accentuarea arteriolo-constricţiei la nivelul vilozităţilor intestinale, cu instalarea astfel a unui cerc vicios. Măsurând tensiunea O_2 la nivelul mucoasei intestinale, s-a dovedit că nu este atât de scăzută pentru a explica acidoza mucoasei – aceasta reprezentând un fenomen local care indică un prognostic nefavorabil şi a cărei apariţie nu este pe deplin explicată numai prin creşterea concentraţiei ionilor de H^+.

În aceste condiţii de metabolism anaerob în enterocit are loc o depleţie de ATP, care va determina creşterea permeabilităţii epiteliale şi endoteliale prin mecanism încă neelucidat, probabil prin modificarea citoscheletului de actină (împiedicând trecerea de la forma monomer G-actină la F-actină).

Depleţia de ATP influenţează şi concentraţia de Ca++ care intervine în permeabiliatea epitelială; creşterea concentraţiei Ca++ extracelular asigură o joncţiune intercelulară normală. Creşterea concentraţiei Ca++ intracelular determină permeabiliate paracelulară. În mod normal gradientul de concentraţie între Ca++ extracelular şi intracelular este de 10.000, gradient asigurat de pompele localizate în membrana plasmatică, reticolul endotelial şi mitocondrii. În prezenţa scăderii cantităţii de ATP, deci a substratului energetic, aceste pompe nu mai funcţionează şi se permite acumularea de Ca++ intracelular.

Predominanţa proceselor catabolice în aceste condiţii de hipoxie tisulară, determină acumularea şi de radicali liberi de oxigen. Deficitul metabolismului energetic datorat deficitului de ATP, reprezintă un alt factor favorizant pentru acumularea de radicali liberi de oxigen. În contextul procesului de reperfuzie tisulară, aceştia determină distrucţie la nivelul mucoasei intestinale. Distrucţia ADN-celular activează polii ADP-riboz-polimerază, care intervine în distrucţia nucleară. Acest proces, împreună cu creşterea Ca++ intracelular va duce la moartea celulei.

Un alt factor care intervine în afectarea integrităţii mucoasei intestinale este acidoza tisulară gastro-intestinală. Acidoza marker al metabolismului predominant anaerob, poate fi apreciată prin pH tisular ce astfel poate deveni un parametru de apreciere a hipoxiei celulare. Mai mult, studiile clinice au dovedit că pH-ul gastric intramural are valoare predictivă pentru riscul de a dezvolta sindrom de disfuncţie multiorganică. Utilizând pH-ul gastric ca ghid terapeutic, într-o secţie de terapie intensivă s-a îmbunătăţit rata supravieţuirii la 30 de zile de spitalizare.

În afară de rolul de marker prognostic, acidoza gastro-intestinală afectează direct integritatea anatomică a mucoasei. S-a constatat că există o relaţie direct proporţională între pH-ul mucoasei şi permeabilitatea crescută a acesteia. Mecanismul apariţiei acestor leziuni anatomice nu este încă pe deplin elucidat – se pare că este vorba tot de o scădere a cantităţii de ATP, probabil prin inhibarea

fosfofructokinazei, enzimă ce intervine în glicoliză.

Nu trebuie uitat rolul monoxidului de azot (NO) în creşterea permeabilităţii barierei intestinale. În condiţii patologice, enterocitul însuşi devine o sursă importantă de NO, datorită activării NOSi. Au fost studii care au demonstrat că NO poate avea efect protectiv asupra integrităţii mucoasei, întrucât blocând sinteza de NO la şobolan s-au accentuat procesele de ischemie reperfuzie, accentuând distrucţia mucoasei intestinale. În contradicţie cu aceste rezultate supraproducţia de NO în enterocit accentuează depleţia de ATP, inhibând procesele respiratorii mitocondriale şi enzime ce intervin în glicoliză, ca gliceraldehid-3fosfatdehidrogenaza. Se pare că efectul distructiv al NO este favorizat de prezenţa acidozei tisulare. Bineînţeles că în creşterea permeabilităţii mucoasei intestinale intervin şi citokine: IL_4, IFN-γ care cresc biosinteza de NO prin stimularea NOSi, IL_6, TNF-α, care s-a demonstrat că favorizează şi creşterea permeabilităţii mucoasei intestinale şi procesul de translocaţie bacteriană.

Compoziţia dietei este un alt element care intervine în integritatea mucoasei. Dieta enterală conţine o serie de fibre care menţin integritatea mucoasei. Dieta parenterală (TPN-Total Parenteral Nutrition) induce modificări în structura şi funcţia normală a enterocitului. Intervine şi în scăderea sintezei de Ig A secretorii, a numărului de limfocite din plăcile Payer. Rol trofic asupra mucoasei prezintă glutamina, aminoacid ce trebuie asigurat de dieta fie enterală, fie parenterală. Există şi factori hormonali cum sunt: Insulin-like-Growth-Factor (Ig F-1), Epidermal Growth Factor.

Rolul intestinului de potenţial rezervor de germeni sau produşi toxici, explică influenţa disfuncţiei intestinului şi la nivelul altor organe. Intestinul, în special intestinul ischemiat al bolnavului critic, eliberează un număr mare de substanţe vasoactive şi mediatori ce acţionează în trei direcţii importante:

a. depresia miocardului, probabil prin factorul de depresie sintetizat în pancreas în cursul proceselor de proteoliză;
b. plămânul este influenţat de radicalii liberi de O_2 şi alţi mediatori sintetizaţi la nivelul intestinului;
c. celulele inflamatorii reprezintă al treilea teritoriu asupra căruia acţionează mediatorii intestinali. Polimorfonuclearele activate eliberează o multitudine de mediatori chimici, care vor favoriza dezvoltarea sindromului de disfuncţie multiorganică.

Examenul anatomo-patologic al intestinului bolnavilor decedaţi prin şoc septic, a evidenţiat leziuni distructive la nivelul mucoasei (ulcere de stress), leziuni hemoragice cu distrugeri la nivelul vilozităţilor intestinale.

În prezent, rolul intestinului în agravarea pacientului critic este recunoscut. Datorită rolului său de rezervor de germeni şi produşi bacterieni se poate explica prezenţa factorului septic la aceşti pacienţi şi ireversibilitatea şocului. Ca urmare se consideră că pe lângă cascada mediatorilor şi procesele hemodinamice, intestinul este al treilea factor important al patologiei şocului.

Disfuncţia hepatică în sepsis. Rolul imunologic, biochimic şi metabolic pe

care îl joacă ficatul în economia organismului, este azi recunoscut. Agresiunea hepatică se asociază cu un răspuns inflamator sistemic, care deci afectează şi celelalte organe. Afectarea hemodinamicii, a structurii şi mecanismelor imunoreglatoare ale ficatului, realizează un tablou complex, greu de cuantificat clinic, întrucât testele hepatice sunt insuficiente pentru a evalua severitatea afectării funcţiei hepatice (tabel 9.10)

Tabelul 9. 10. *Mecanismele disfuncţiei hepatice în sepsis*

1. Hemodinamic – scade fluxul sanguin portal şi hepatic arterial; – scade debitul cardiac; – scade selectiv fluxul mezenteric (şoc hipovolemic, stimularea α-adrenoreceptorilor); – este afectat răspunsul arterial hepatic;.
2. Microcirculaţia – scade perfuzia sinusoidală; – anomalii preexistente în distribuţia sanguină (ciroză); – creşterea rezistenţei la flux în circulaţia sinusoidală (agregarea intra-sinusoidală de polimorfonucleare, acţiunea mediatorilor chimici); – creşterea heterogenităţii circulaţiei sinusoidale (creşterea presiunii intra-abdominale: ascită, ileus; creşterea presiunii intrahepatice de închidere, hipertensiunea atriului drept);
3. Răspunsul inflamator şi imunologic – răspunsul hepatic pro-inflamator (TNF-α, NO, eicosanoizi, sistemul complement); – procesul de ischemie – reperfuzie intestinală (endotoxemia portală, TNF-α, IL6); – oxigenarea hepatică (hipoxia, ischemia şi reperfuzia tisulară, afectarea funcţiei celulelor Kupffer, creşterea expresiei moleculelor de adeziune ICAM 1 şi 2); – afectarea fluxului hepatobiliar;
4. Statusul metabolic şi nutriţional – anomalii în interfuncţia hepatocit-celule Kupffer; – inhibiţia excreţiei de bilirubină; – complicaţii hepato-biliare ale nutriţie parenterale.

În sepsis, modificările hemodinamice la nivelul ficatului afectează atât sectorul circulaţiei sistemice, cât şi cel al circulaţiei portale. Fluxul hepatic (Q_{liv}) este format din două compartimente: un compartiment cu presiune scăzută şi flux crescut – este sistemul venos portal care reprezintă 60-80% (Q_{pr}) - şi al doilea compartiment cu presiune crescută şi flux scăzut, reprezentat de circuitul arterial hepatic (Q_{ha}). Fluxul portal reprezintă 20-25% din fluxul venos sistemic şi este alimentat cu 25% din debitul cardiac.

În sepsis, hipovolemia datorată scăderii debitului cardiac şi vasodilataţiei determină scăderea atât a Q_{pr} cât şi a Q_{ha}. Modificarea Q_{liv} va avea urmări atât pentru circulaţia sistemică cât şi pentru cea portală. Astfel, scăderea fluxului portal

va duce la creşterea rezistenţei în circulaţia portală cu creşterea presiunii de ieşire a sângelui din vasele mezenterice, favorizând edemul intestinal. Pe de altă parte, scăderea fluxului portal va creşte rezistenţa în sistemul venos sistemic, cu scăderea presarcinii şi suprasolicitarea cordului drept.

Modificarea Q_{pr} şi Q_{ha} atrag scăderea fluxului nutritiv sinusoidal cu scăderea performanţei funcţiei hepatice. Chiar în prezenţa unei funcţii hepatice anterior normale, în sepsis se instalează un dezechilibru între perfuzia sinusoidală pe de o parte, celulele Kupffer şi hepatocite, pe de altă parte. La aceşti pacienţi, chiar dacă fluxul portal şi arterial se corectează prin administrarea de fluide, nu previne şi nici nu corectează disfuncţia celulară, ceea ce s-ar putea explica prin trei mecanisme:

a. agregarea leucocitară intrasinusoidală, favorizată de rezistenţa sinusoidală crescută şi de prezenţa mediatorilor pro-inflamatori, care activează polimorfonuclearele şi moleculele lor de adeziune ICAM 1 şi ICAM 2. Fluidul de resuscitare mobilizează aceste microagregate în spaţiul sinusoidal periportal, unde eliberează proteaze (xantin-oxidaza) ce duc la necroza celulelor din această zonă, care astfel vor multiplica eliberarea de produşi toxici (NO şi radicali liberi de oxigen);
b. statusul procoagulant al pacientului cu sepsis determină apariţia de microemboli septici în teritoriul sinusoidal, care accentuează suferinţa celulară, accentuând hipoperfuzia dar şi eliberarea locală de mediatori chimici;
c. preponderenţa factorilor vasoconstrictori (endotelină, leucotriene) faţă de cei vasodilatatori (NO, prostaglandină I2 şi GI2). Studii experimentale realizate pe cobai au dovedit că inhibarea biosintezei PgI_2 prin administrarea de aspirină accentuează necroza hepatocitară.

Un alt factor ce intervine în accentuarea suferinţei hepatocitare în sepsis, este *disoxia*, dezechilibru între necesarul de O_2 ce nu poate fi asigurat şi datoria de O_2 acumulată care creşte şi care va favoriza instalarea unui metabolism predominant anaerob cu suferinţă celulară (fig. 5).

Trebuie subliniat rolul important al hiperproducţiei de mediatori pro-inflamatori la nivelul hepatocitului: TNF-α, IL_1, care apar în ficat la 60-90 min. de la agresiunea iniţială, aşa cum s-a constatat în studiile pe animale.

Celulele Kupffer activate reprezintă un rezervor local, care explică supraproducţia de mediatori chimici din ficat: pe lângă TNF-α şi IL_1, mediatori pro-coagulanţi, radicali liberi de oxigen, molecule de aderare la endoteliu, care explică apariţia edemului în spaţiul port, periport şi apariţia microtrombilor. Toate acestea vor accentua modificările microcirculaţiei şi deci hipoperfuzia şi hipoxia hepatocitară. Permeabilitatea endotelială crescută sub acţiunea mediatorilor chimici favorizează apariţia edemului inflamator. Procesul de reperfuzie tisulară poate interveni pentru accentuarea suferinţei hepatocitului (fig. 9.6).

Suferinţa celulară hepatocitară va avea multiple urmări, afectând toate cele trei linii metabolice: metabilismul glucidic, lipidic şi proteic (tabel 9.11).

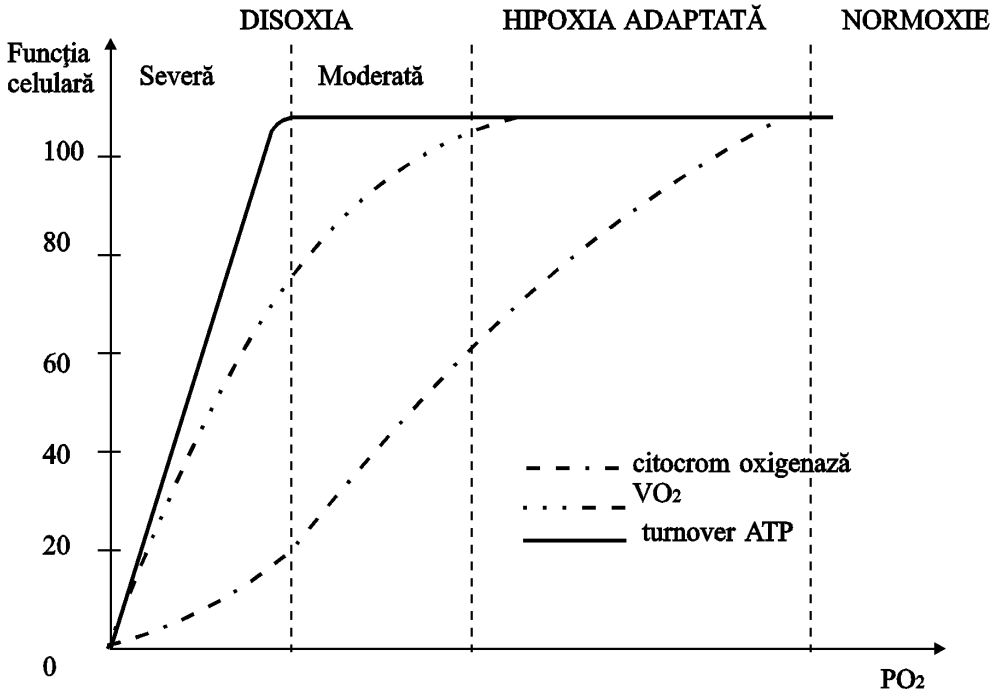


Fig. 9.5. *Reprezentarea schematică a evenimentelor ce apar odată cu scăderea ofertei de O_2*

Tabelul 9.11. *Modificările metabolice hepatice în sepsis*

1. Metabolismul glucidic – creşte glicogenoliza; – creşte gluconeogeneza (precoce); – scade gluconeogeneza (tardiv).
2. Metabolismul lipidic – creşte oxidarea grăsimilor glucozo-independente.
3. Metabolismul proteic – creşte sinteza de citokine, proteine de fază acută; – scade sinteza de albumină, prealbumină, transferină; – creşte ureogeneza; – scade raportul leucină-tirozină.

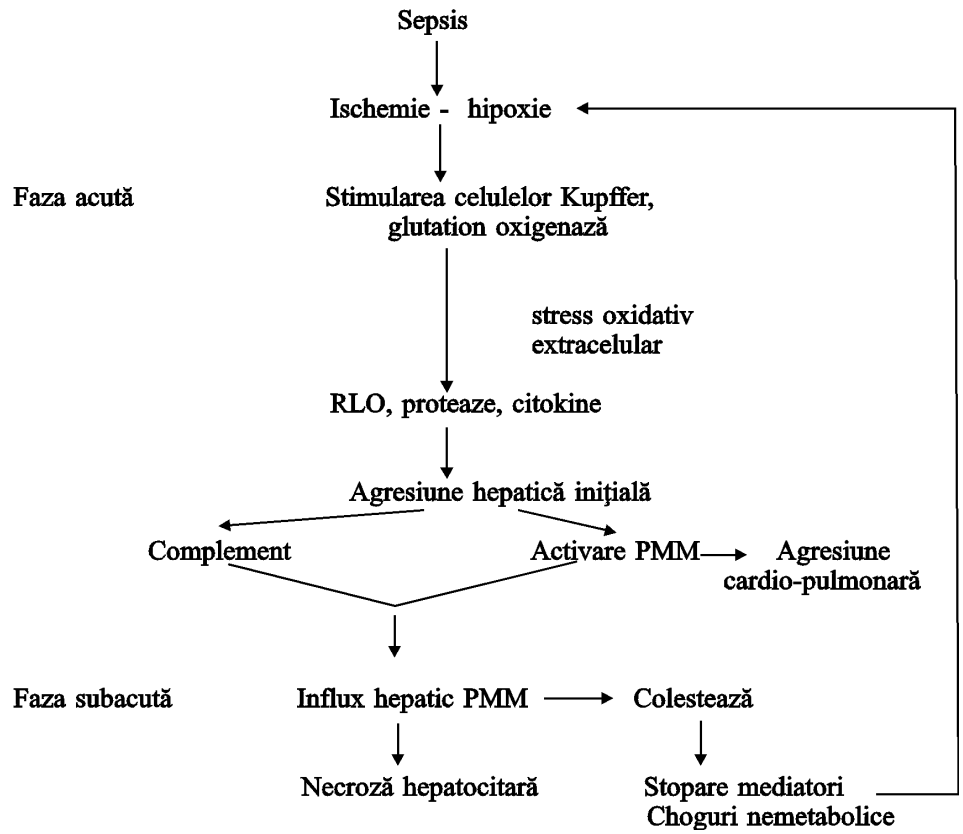


Fig.9.6. *Mecanismele fiziopatologice din sepsis care induc disfuncţia hepatică*

Predominanţa β-adrenoreceptorilor faţă de α-receptori pare a fi cauza modificărilor din metabolismul intermediar, datorită semnalelor neurohormonale ce sunt trimise hepatocitelor. Astfel, creşterea glicogenolizei va duce la apariţia hormonilor controreglatori (epinefrină, norepinefrină, cortizol) care în faza precoce stimulează gluconeogeneza. Apar modificări şi în metabolismul aminoacizilor care favorizează sinteza proteinelor pro-inflamatorii, dar nu şi a celor de structură.

Suferinţa hepatică din sepsis se traduce prin modificarea testelor hepatice. Astfel, tansaminazele cresc (în jur de 40 de ori) în special în 24-48 de ore ale fazei hipotensive şi scad mai repede ca într-o hepatită acută virală. Hiperbilirubinemia creşte gradat şi modest, datorită interferării circulaţiei bilei cu instalarea colestazei. Deficitul de sinteză proteică se concretizează în hipoalbuminemie şi modificarea testelor de coagulare datorită deficitului de factori de coagulare. În ceea ce priveşte testele care se referă la funcţia imunoreglatoare a ficatului, acestea nu sunt considerate a fi satisfăcătoare. Modificarea testelor funcţionale hepatice poate servi ca marker prognostic; astfel bilirubinemia peste 40-60 mg/% şi timpul de protrombină peste 4 s, anunţă un prognostic nefavorabil.

Examenul anatomopatologic al ficatului arată necroză celulară iniţial diseminantă, iar ulterior organizată predominant centrolobular. Se pun în evidenţă microtrombi la nivelul sinusoidelor hepatice, depuneri vasculare hialine şi degenerare vacuolară a canaliculelor biliare.

Aceste modificări susţin şi explică complexitatea modificărilor ce au loc la nivelul ficatului în cadrul infecţiilor sistemice, cu răsunet nu numai local, dar şi sistemic, favorizând apariţia MODS.

Insuficienţa renală acută în sepsis. Definită ca scăderea bruscă a filtrării glomerulare, tradusă clinic prin oligurie, hiperazotemie sau prin complicaţii datorate tulburărilor echilibrului hidro-electrolic şi acido-bazic, instalarea IRA în sepsis determină o creştere a mortalităţii de 6-8 ori. Prezenţa mijloacelor terapeutice de supleere a funcţiei renale explică această creştere a mortalităţii numai în contextul unui sindrom de disfuncţie multiorganică (MODS).

IRA poate fi prerenală, renală şi postrenală, oricare din aceste forme putând fi prezente în sepsis. IRA prerenală apare în: pierderi volemice (şocul hemoragic), scăderea debitului cardiac, vasoconstricţie care predomină vasodilataţiei, aceste mecanisme putând interveni şi în sepsis. În mod normal, rinichiul primeşte mai mult sânge decât ficatul şi creierul (aproximativ 600 ml/min). Rezistenţa fluxului este asigurată de arteriolele aferente şi eferente care flanchează patul capilar glomerular. Sistemul arteriolar reglează presiunea hidrostatică intraglomerulară, factor major în determinarea filtrului glomerular.

Când presiunea de filtrare scade, se dilată arteriolele aferente şi se contractă cele eferente pentru a asigura presiunea intraglomerulară. Autoreglarea asigură funcţia glomerulară până la o presiune arterială medie a pacientului de 80 mmHg, după care mecanismele compensatorii sunt depăşite şi hipotensiunea duce la instalarea insuficienţei renale acute. La persoane cu boli vasculare, filtratul glomerular scade la o hipotensiune puţin accentuată.

În situaţiile de hipoperfuzie glomerulară intervine angiotensina II cu rol de vasoconstricţie arteriolară, pentru a menţine fluxul glomerular. Rinichiul reacţionează prin creşterea reabsorbţiei de apă şi Na^+. Dacă în condiţii fiziologice, reabsorbţia este de 99%, în condiţii de scădere a fluxului glomerular creşte conform unei fracţii de excreţie renală (FE_{Na}) care este sub 1%:

$$FE_{Na} = \frac{\text{Na urinar / Na plasmatic}}{\text{Creatinina urinară / Creatinina plasmatică}} \text{x100}$$

Acest calcul ajută şi la deosebirea azotemiei prerenale de cea de origine renală, parenchimatoasă în care FE_{Na} nu scade sub 1%.

IRA renală poate apare în glomerulonefrite, nefropatii interstiţiale, vasculare, tubulare care includ şi necroza tubulară acută ce apare predominant în sepsis. Această afecţiune deosebit de gravă se datorează interesării segmentelor terminale ale tubilor proximali şi ale ramurilor ascendente ale ansei lui Henle.

Funcţia renală este pierdută datorită blocării tubilor renali cu celule necrozate ce apar ca urmare a hipoxemiei locale. Deşi reversibil prin regenerarea epiteliului tubular, necroza tubulară acută conduce la o deteriorare importantă a funcţiei renale care necorectată mult timp va duce la modificări ireversibile ale funcţiei rinichilor.

IRA postrenală apare în obstrucţia căilor urinare care duce la creşterea presiunii în capsula Bowman şi tubii renali, producând astfel scăderea filtrării glomerulare. În cazurile cu urosepsis şi blocaj renal bilateral sau unilateral cu infecţie locală apre hiperazotemia postrenală.

Iniţial în sepsis are loc o creştere a fluxului glomerular şi a debitului urinar, ca urmare a acţiunii vasodilatatoare a unor mediatori locali: prostaglandine, NO. Ulterior, cascada mediatorilor proinflamatori determină vasoconstricţie arteriolară cu scăderea fluxului glomerular.

Trebuie subliniat rolul în arterioloconstricţie a unor mediatori cum sunt: endotelina şi tromboxanii. Endotelina izolată pentru prima dată în 1988 la nivelul epiteliului aortic este un agent puternic vasoconstrictor, care poate determina insuficienţă renală acută, chiar în prezenţa unui debit cardiac normal, datorită acţiunii sale puternic vasoconstrictoare. Tromboxanii, mediatori sintetizaţi în ciclul acidului arahidonic, sunt agenţi puternic vasoconstrictori, ce acţionează predominant la nivelul arteriolei aferente, cu scădere drastică a fluxului glomerular. Ca urmare a vasoconstricţiei, scade nu numai fluxul glomerular, ci se instalează o hipoperfuzie la nivelul tubilor renali – hipoxia la care se adaugă procesele de ischemie – reperfuzie tisulară, cu mobilizare de mediatori, cum sunt radicalii liberi de O_2, sunt cauza afectării celulei tubului renal. În mod normal, celulele tubului proximal prezintă doi poli care reprezintă două structuri membranare deosebite ca structură şi proprietăţi biofizice. Celula tubulară prezintă un pol apical care este în contact cu urina şi un pol bazal în contact cu sângele; există un factor de transport al Na+, ATP-dependent localizat în polul bazal care conduce Na+ prin canale ionice spre sânge, creind un gradient de concentraţie între lumenul tubular şi sânge. În condiţii de ischemie, acest factor de transport este translocat la nivelul polului apical al celulei, împreună cu alte lipide şi proteine de structură. Consecinţa este favorizarea transportului de Na+ spre lumenul tubular, favorizând hipernatriuria. Pentru a micşora pierderile de Na+, organismul reacţionează prin deschiderea de şunturi arterio-venoase care să scurtcircuiteze glomerulii nefuncţionali. Urmarea este scăderea cantităţii de urină cu instalarea hiperazotemiei. Tubii nefuncţionali vor fi cu timpul obstruaţi accentuând perturbarea funcţiei renale.

Hipoxia endotelială favorizează apariţia edemului interstiţial. Edemul, asociat cu apariţie de microemboli septici, accentuează modificările de la nivelul microcirculaţiei, conducând spre suferinţă celulară şi, în cele din urmă, la necroză ireversibilă.

Deşi în prezent există mijloace de supleere a funcţiei renale, instalarea necrozei tubulare acute în sepsis, duce la o mortalitate de 50%. Prognosticul trebuie interpretat în viziune posibilităţii dezvoltării MODS – dacă pe lângă rinichi sunt afectate concomitent alte două organe, mortalitatea ajunge la 100% (tabelul 9.12).

Tabelul 9.12 *Mortalitatea în insuficienţa renală izolată şi asociată cu alte insuficienţe de organ*

Număr organe afectate	Mortalitate (%)
1	6
2	30
>2	67

Restabilirea funcţiei renale se face mai uşor în IRA prerenală şi postrenală. Necroza tubulară acută necesită pentru revenirea unei funcţii tubulare normale o perioadă de peste 1-3 săptămâni.

Tulburările neurologice în sepsis. Deşi s-a discutat despre rolul sepsisului în instalarea oboselii musculare şi a unor complicaţii neurologice neexplicate, elucidarea mecanismelor de apariţie a tulburărilor neurologice în infecţiile sistemice şi în general la bolnavii critici, este rezultatul cercetărilor din ultimii ani. Tulburările neurologice în sepsis se pot împărţi în două mari grupe:

a. tulburări la nivelul sistemului nervos central – encefalopatia septică;
b. tulburări la nivelul sistemului nervos periferic şi muscular – complicaţii neuromusculare.

Descrisă pentru prima dată de Bright în 1827, *encefalopatia septică*, a devenit în ultimii ani subiectul cercetărilor. Studii clinice realizate pe loturi de pacienţi critici semnificative statistic, au demonstrat prezenţa encefalopatiei septice în peste 25% din cazuri. Pacienţii luaţi în studiu au avut hemoculturi pozitive, febră, realizând un grup omogen, din care au fost excluşi pacienţii cu abcese cerebrale sau afecţiuni ale creierului preexistente, cei cu tratamente sedative sau care au primit opiacee, pacienţii cu traumatisme cerebrale şi accidente vasculare cerebrale. Evaluarea prognosticului pacienţilor incluşi în studiu s-a realizat pe baza sistemului de scor prognostic Apache II şi s-a observat că prognosticul infast este anunţat de valorile mari de scor şi deci de valori mici ale scalei Glasgow, corelându-se cu o rată crescută a mortalităţii. În dezvoltarea encefalopatiei septice sunt incriminate mai multe mecanisme (tabelul 9.13).

Tabelul 9.13 *Mecanisme incriminate în encefalopatia septică*

– modificări în metabolismul hepatic al aminoacizilor;
– modificări în metabolismul serotoninei;
– citokine;
– compuşi endogeni benzodiazepin-like;
– creşterea presiunii intracraniene;
– interferoni;
– microabcese cerebrale.

Cu excepţia microabceselor cerebrale care afectează funcţia cerebrală prin localizarea directă a infecţiei la nivelul creierului, în patofiziologia encefalopatiei septice, se subliniază rolul citokinelor şi al interferonilor, care traversând bariera

hemato-meningee determină modificări vasculare ce duc la suferinţă neuronală. Studiile experimentale au arătat că introducerea de citokine sau interferon în canalul rahidian este urmată de tulburări de comportament, memorie, atenţie.

Modificarea proceselor metabolice hepatice cu acumularea de aminoacizi aromatici (triptofan, fenilalanină, metionină, amoniu) în plasmă şi lichidul cefalorahidian, se corelează cu prezenţa encefalopatiei septice. Studiile clinice au arătat o relaţie direct proporţională între creşterea valorilor de scor Apache II (prognostic nefavorabil) şi creşterea concentraţiei aminoacizilor aromatici în sânge şi lichidul cefalorahidian.

Afectarea mecanismului serotoninei se pare că intervine în acelaşi sens. Se discută rolul comuşilor endogeni benzodiazepin-like, care s-a dovedit a fi implicaţi în encefalopatia septică. Efectul favorabil al flumenazilului, ca inhibitor al acestor substanţe la pacienţii cu encefalopatie septică congfirmă această supoziţie.

De necontestat este prezenţa hipertensiunii intracraniene – hipoperfuzia şi hipoxia cerebrală duc la apariţia edemului celular, care accentuează suferinţa neuronală, conducând spre distrugerea celulei nervoase.

Clinic, aspectul encefalopatiei septice variază de la dezordini neurologice minore la comă. Datorită acestui vast tablou clinic, diagnosticul se face cel mai des prin excludere – cu atât mai mult cu cât prezenţa disfuncţiei hepatice şi renale ce pot fi prezente adesea în sepsis, pot duce la fenomene neurologice (tabelul 9.14).

Tabelul 9.14. *Diagnosticul diferenţial al encefalopatiei septice*

– meningite;
– formaţiuni expansive intracraniene (hematom, abces cerebral, neoplazie);
– hipoglicemie;
– disfuncţie hepatică;
– disfuncţie renală;
– status epileptic;
– accidente vasculare cerebrale.

De aceea, pentru precizarea diagnosticului este necesar examen CT, de rezonanţă magnetică şi, bineînţeles, examenul lichidului cefalorahidian şi uneori EEG. Modificările neurologice sunt cel mai des cu caracter difuz, rar focalizează şi se datoresc edemului cerebral şi acţiunii directe a mediatorilor chimici asupra celulei nervoase.

Febra este un alt factor de alterare a funcţiei sistemului nervos central, în special la cei vârstnici.

Începând din anii ’80 s-a observat şi studiat afectarea sistemului neuro-muscular în sepsis, reunite sub denumirea de *complicaţii neuro-musculare*. În această categorie intră polineuropatia, prezentă la 70% din pacienţii critici; nervul frenic este cel mai des afectat, fapt ce explică de ce unii pacienţi nu pot fi decuplaţi de aparatul de ventilaţie mecanică, chiar dacă gazele respiratorii prezintă valori normale pe monitor. A mai fost semnalată şi modificarea conducerii influxului nervos la nivelul joncţiunii neuro-musculare, în sensul întârzierii sale. Miopatia care apare la aceşti pacienţi este asemănătoare ce cea care există după administrarea de

droguri blocante ale transmiterii nervoase la nivelul joncţiunii neuro-musculare. Modificările neuro-musculare pot apărea în orice moment al evoluţiei în sepsis. Pacienţii critici cu complicaţii neuro-musculare prezintă hiporeflectivitate sau areflectivitate osteotendinoasă. Miopatia pacienţilor critici se asociază cu creşterea concentraţiei plasmatice de creatin-kinază.

Examenul neurologic şi examinările paraclinice trebuie să facă diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni neurologice sau cu menifestări neurologice, cum sunt sindromul Guillan-Barré, botulismul.

Toate aceste modificări neurologice prezente în sepsis – fie la nivelul sistemului nervos central, fie la nivelul sistemului nervos periferic – atestă suferinţa celulei nervoase în sepsis.

Modificările metabolice în sepsis. Pacienţii cu sepsis prezintă tulburări metabolice, care reprezintă de fapt substratul instalării suferinţei celulare. Multe din organele parenchimatoase (creier, rinichi), dar şi o serie de sisteme tisulare (sângele) au necesităţi oligatorii în glucoză, care reprezintă baza metabolismului energetic. În absenţa unui aport corespunzătopr de glucoză (oral sau intravenos) este mobilizată glucoza din ficat şi glicogenul muscular, rezerve care se epuizează în 18-24 de ore. Prelungirea perioadei de lipsă de aport exogen energetic obligă organismul să apeleze la alte rezerve de energie: grăsimile şi proteinele. Hidroliza trigliceridelor duce la acizi graşi şi glicerol, ce, în ultimă instanţă, poate fi folosit ca generator de glucoză. În absenţa unui stress metabolic, acizi graşi pot servi ca sursă de energie sub formă de corpi cetonici (acetoacetat şi β-hidroxibutirat).

Glucogenogeneza, sinteza glucozei în ficat din aminoacizi, se realizează pe baza mobilizării proteinelor din muşchii scheletici, ceea ce duce la epuizarea stocului proteic în 6-8 săptămâni. În absenţa unei agresiuni sau a unui stimul neuroendocrin, glucaneogeneza şi catabolismul proteic este minim. În repaos scade necesarul metabolic, temperatura organismului şi sinteza proteică, dar creşte utlizarea acizilor graşi şi a corpilor cetonici pentru obţinerea energiei. Cantitatea de 2 g glucoză/kgc/zi, acoperă gluconeogeneza în condiţii de repaos.

La pacientul critic, inclusiv în sepsis, prezenţa răspunsului reglator neuroendocrin şi a citokinelor, duce la creşterea cheltuielilor energetice a raţiei metabolice, care vor avea drept consecinţă stimularea gluconeogenezei, a catabolismului proteic şi oxidarea acizilor graşi. Hiperglicemia care apare în sepsis şi în general în suferinţa tisulară, accentuează nu deprimă gluconeogeneza, concentraţia de insulină şi glucagon creşte în special a acestuia din urmă cu diminuarea raportului insulină/glucagon. Hiperglicemia apare nu numai prin stimularea gluconeogenezei hepatice, dar şi prin scăderea oxidării glucozei şi utlizarea grăsimilor ca sursă de energie.

Metabolizarea şi oxidarea acizilor graşi liberi în vederea utilizării lor ca substrat energetic este un aspect caracteristic în sepsis (tabelele 9.15 şi 9.16).

Stimularea gluconeogenezei duce la mobilizarea aminoacizilor din care 60-80% sunt reprezentaţi de alanină şi glutamină. De asemenea aminoacizii sunt folosiţi ca sursă energetică, asigurând 15-20% din necesar în condiţii de stress. Creşterea

catabolismului proteic, care reprezintă şi un substrat pentru gluconeogeneză, va duce la un bilanţ azotat negativ.

Tabelul 9.15. *Valoarea parametrilor metabolici în condiţiile bazale şi de stress*

Parametru	Metabolism bazal	Hipermetabolism
cheltuiala energetică	scăzută	crescută
acţionarea mediatorilor	minimă	maximă
gluconeogeneza	minimă	maximă
sinteza proteică	scade	creşte
catabolism proteic	minim	maxim
ureogeneză	minimă	maximă
oxidarea aminoacizilor	minimă	maximă
cetoacidoză	minimă	maximă

Tabelul 9.16. *Modificările metabolice în sepsis*

Condiiţii	Cheltuieli energetice (% bazal)	Turnoverul glucozic (mmol/kgc/min)	Turnoverul acizilor graşi (mmol/kgc/min)	Turnoverul leucinei (mmol/kgc/min)
normal	100	12,4±1,1	6,7±0,3	2,78±0,16
sepsis	120-130	25±1,8	13,1±3	4,08±0,22

Hiperglicemia, hiperinsulinismul, balanţa de azot negativă, reprezintă urmarea unui răspuns hormonal cu apariţia de cortizol, glucagon catecolamine.

Studiile experimentale pe animale au arătat că infuzia unui astfel de combinat hormonal duce la tahicardie, hiperglicemie, balanţa azotat negativă, hiperinsulinism, leucocitoză. Deşi efectele intime ale prezenţei acestor hormoni rămân necunoscute, se ştie că cortizolul este cauza rezistenţei la insulină şi a apariţiei leucocitozei.

Studiile ultimilor ani au arătat rolul major al citokinelor pro-inflamatorii TNF-α şi IL_1. TNF-α este cauza răspunsului hiperdinamic, hiperglicemic şi a eliberării de cortizol. Administrarea experimentală de TNF-α duce la hiperglicemie, creşterea concentraţiei plasmatice de acizi graşi liberi şi a cheltuielilor energetice.

IL_1 şi IL_6 duc la caşexie prin epuizarea rezervelor proteice tisulare, activarea sintezei de proteine de fază acută cu instalarea unui status procoagulant (tabelul 9.17).

Prezenţa modificărilor pe toate cele 3 linii metabolice intermediare: glucidic, lipidic şi proteic, explică suferinţa celulei. În condiţii de stress celular cu prezenţa hipoxiei pe de o parte şi a creşterii consumului de oxigen pe de altă parte, la nivel mitocondrial, care este baza substratului energetic, celula suferă.

În mod fiziologic, consumul de O_2 nu depinde de aport. Chiar atunci când oferta de O_2 scade, aşa cum se întâmplă în sepsis, datorită scăderii debitului cardiac, consumul de O_2 este asigurat de creşterea ratei de extracţie a O_2.

$$DO_2 = DcxSaO_2xHbx1,34x10$$

DO_2: oferta de O_2 (ml/min);
Dc: debitul cardiac (l/min);
SaO_2: saturaţia arterială a O_2;
Hb: concentraţia de Hb (g/dl).

Tabelul 9.17. *Modificările metabolice determinate de TNF-a şi* IL_6

Efect	**TNF-α** (50 g/kgc)	**IL_6** (150 mg)
Hormoni		
• cortizol	60	210
• catecolamine	205	261
• glucagon	45	170
Calorimetrie		
• cheltuieli energetice	34	25
•VO_2	ND	22
Concentraţii plasmatice		
• glucoză	23	< 10
• lactat	135	53
• acizi graşi	363	41
• corpi cetonici	886	260

$$VO_2 = Dcx(SaO_2–SvO_2)xHbx1,34x10$$

VO_2: consumul de O_2 (ml/min);
Dc: debitul cardiac (l/min);
SaO_2, SvO_2: saturaţia arterială/venoasă O_2;
Hb: concentraţia de Hb (g/dl).

$$ERO_2 = VO_2x100/DO_2 \quad M: 20\text{-}30\%$$

ERO_2: rata de extracţie a oxigenului.

Creşterea ratei de extracţie a oxigenului se poate realiza până la o anumită valoare critică a ofertei de oxigen (DO_2 crt.). Studiile experimentale au arătat că în condiţii de antestezie la câini, DO_2 este 9,8 ml/kgc/min, iar studiile clinice au relevat că la pacientul aflat sub anestezie, DO_2 critic este 8-10-300 mlO_2/kgc/min. Aceste valori sunt valabile în absenţa unei agresiuni. La bolnavul critic, valorile cresc. Deşi studiile nu au găsit o valoare comună, au ajuns la concluzia că DO_2 critic creşte semnificativ în sepsis, până la 700 mlO_2/kgc/min. Odată cu creşterea DO_2 critic, consumul de O_2 devine dependent de oferte (nu mai poate fi de creşterea ratei de extracţie) şi apare o datorie de oxigen la nivelul ţesuturilor (OSD – Oxigen Supply Dependance). În sepsis, această datorie creşte progresiv, explicând suferinţa celulei şi instalarea insuficienţei organice.

Deşi nu au intrat în practică, metodele de apreciere a oxigenării tisulare:

măsurarea polarografică a presiunii oxigenului tisular, măsurătoarea fluxului sanguin cu Doppler sau laser (în special pentru circulaţia hepatosplenică), ar putea fi de un real beneficiu nu numai prognostic, dar şi în privinţa intervenţiei terapeutice.

Modificările echilibrului fluido-coagulant în sepsis. Coagularea intravasculară diseminată este o complicaţie majoră în sepsis. Se datoreşte unei activări excesive a sistemului de coagulare care duce la apariţia trombinei, a trombilor de fibrină; în paralel, consumul excesiv al factorilor de coagulare, creşte riscul hemoragiilor. De aceea, consecinţa clinică a coagulării intravasculare poate fi nu numai tromboza, dar şi hemoragia.

În organism există două căi de activare a coagulării:

- *calea intrinsecă*: este iniţiată de autoactivarea factorului XII (Hageman) care determină în cascadă activarea factorului XI, care, prin combinarea factorilor IXa şi VIIIa, vor duce la obţinerea factorului Xa. Factorul XIIa reprezintă un precursor de bradichinină, agent puternic vasculoactiv prin transformarea zimogenului în kelikreină (care determină trecerea kininogenului în bradikinină);
- *calea extrinsecă*: are la bază un factor tisular care împreună cu VIIa duce la activarea factorului X.

Factorul Xa format pe cale intrinsecă sau extrinsecă duce la transformarea protrombinei în trombină, enzimă ce asigură trecerea fibrinogenului în fibrină. În ultimii ani, s-a subliniat rolul complexului factor tisular-factor VIIa faţă de factorul Hageman, întrucât nu numai că intervine direct în activarea factorului X, dar poate activa şi factorul IX, dezvoltând o cale suplimentară de activare a factorului X, fapt ce pare a fi deosebit de important în sepsis.

Organismul dispune de sisteme de control ale coagulării: antitrombina III (AT-III) care inhibă activarea factoruilor IX şi X şi a trombinei. S-a constatat că scăderea concentraţiei plasmatice de AT-III sub 40% din valoarea sa, predispune la tromboze. Sistemul proteină C-proteină S inhibă activarea factorului VIII. Activarea acestui complex se face după legarea trombinei de trombomodulină, receptorul de legare de la nivelul celulei endoteliale, scăzând potenţialul său coagulant.

Sistemul factor tisular-factor VIIa este inhibat de aşa-numitul inhibitor al căii extrinseci (EPI-Extrinsec Pathway Inhibitor) şi de o lipoproteină LACI (Lipoprotein Associated Coagulatin Inhibitor), asigurându-se astfel absenţa factorului Xa.

Fibrinoliza este sistemul care asigură degradarea fibrinei, enzima cheie fiind plamina obţinută din activarea plasminogenului.

Cu excepţia zimogenului, celelalte componente ale sistemului coagulare-fibrinoliză sunt greu de determinat în plasmă, ca urmare a timpului de înjumătăţire extrem de scurt.

În sepsis are loc invariabil o activare a sistemului de coagulare, predominant pe cale extrinsecă (nivel plasmatic scăzut de factor XII), fapt dovedit nu numai de contracţia crescută a sistemului factor tisular-factor VIIa, dar şi de faptul că administrarea pe animale a inhibitorului acestui sistem, previne apariţia coagulării intravasculare diseminate la animale la care s-a injectat endotoxina. Interesant este

faptul că deşi activitatea coagulării poate fi astfel inhibată, fibrinoliza este prezentă, deoarece factorul de activare a plasminogenului este prezent. Astfel, s-a observat că la animalele de experienţă supuse unei agresiuni bacteriene, există o perioadă precoce cu fibrinoliză tranzitorie, după care apare o activare a sistemului de coagulare. Nivelul scăzut al factorului XII se corelează şi cu hipotensiunea datorată absenţei bradikininei.

În sepsis, s-a constatat un nivel scăzut al complexului proteină C-proteină S şi deci un nivel scăzut de activare a factorului VII. Studiile experimentale realizate pe animale cărora li s-a administrat infuzie cu tulpini de E. coli au demonstrat un nivel scăzut al proteinei C cu un consum rapid de fibrinogen şi apariţia insuficienţei multiorganice – se pare că sistemul: proteină C-proteină S are şi alte roluri în răspunsul gazdei la agresiune, care rămân încă necunoscute.

În realizarea statusului procoagulant al pacientului cu sepsis, un rol important îl au citokinele pro-inflamatorii din care un loc cheie îl deţin TNF-α şi IL_1.

Se pare că TNF-α intervine în dezvoltarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată stimulând proprietăţile procoagulante ale endoteliului – stimulează expresia factorului tisular al căii extrinseci şi, în acelaţi timp, inhibând mecanismele anticoagulante, reduce activitatea trombomodulinei la nivelul suprafeţei celulei endoteliale şi influenţează negativ activitatea complexului proteină C-proteină S (fig. 9.7)

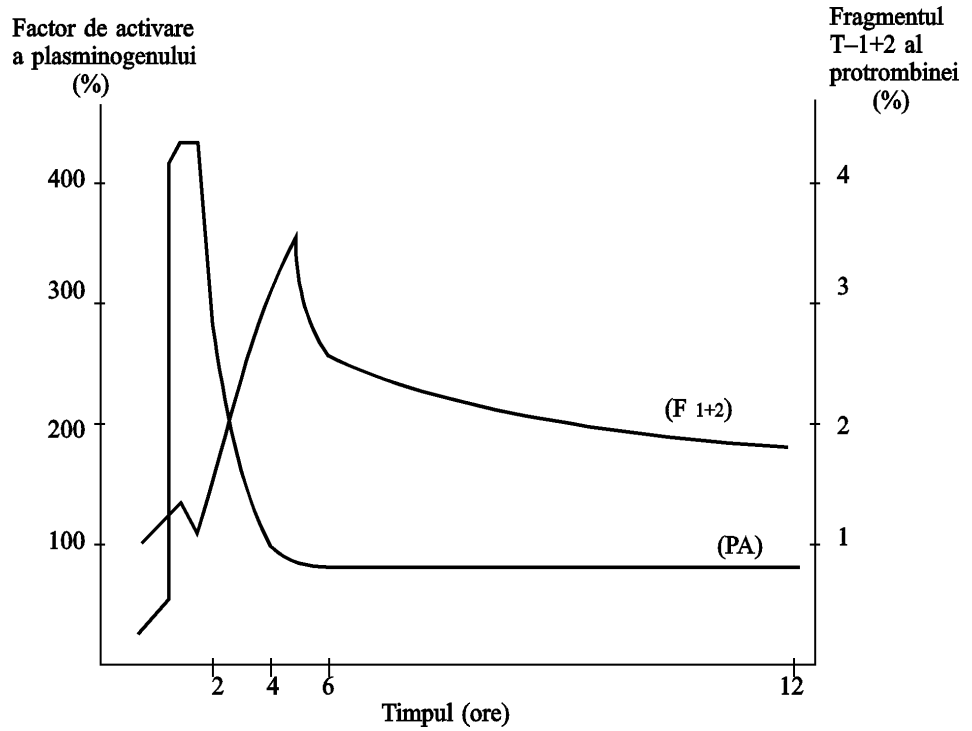


Fig.9.7. *Efectul TNF-α asupra echilibrului homeostatic în organism*

Injectarea de TNF-α are o fază precoce de activare a fibrinolizei marcată de creşterea factorului de activare a plasminogenului, urmată de o etapă mai importantă de activare a coagulării reflectată în creşterea nivelului fragmentului F_{1+2} al protrombinei.

Studiile experimentale au dovedit că în primele 1-2 ore după administrarea de TNF-a apare o tendinţă spre fibrinoliză pantru ca în orele următoare să se instaleze o stare cu statut procoagulant. Administrarea de anticorpi anti-TNF-α nu au dus la inhibarea dezvoltării coagulării intravasculare, demonstrând că deşi TNF-α intervine în formarea trombilor intravasculari, nu este factorul esenţial de activare a coagulării în sepsis şi, de fapt, mecanismele rămân încă necunoscute în întregime.

Suportul metabolic şi nutriţional în sepsis. În răspunsul inflamator sistemic, deci şi în sepsis se instalează un status hipermetabolic cu creşterea consumului energetic şi deci a consumului de O_2, dar şi a producţiei de CO_2. Apare un metabolism predominant anaerob, în care se caută noi surse energetice cum sunt proteinele şi acizii graşi. Mediile clinice au dovedit că malnutriţia prelungeşte perioada dependenţei de ventilator şi înrăutăţeşte prognosticul prin creşterea riscului de apariţie a complicaţiilor.

Până nu demult, aprecierea necesarului caloric se determină prin ecuaţia Harris-Benedict care evaluează consumul energetic în repaus (REE – Rating Energy Expenditure):

Bărbaţi: REE = 66+[13,7xG] + [5xÎ] – [6,6xV]

G = greutatea (kg)

Î = înălţimea (cm)

V = vârsta (ani).

Femei: REE = 665+[9,6xG] + [1,9xÎ] – [4,7xV]

S-a constatat că formula nu poate da rezultate reale în cazul pacienţilor aflaţi în stare de stress, ca cei cu sepsis.

Calorimetria indirectă măsoară gazele respiratorii – concentraţia de O_2 şi CO2. Deşi la pacienţii cu şoc septic, instalarea hemodinamică limitează utilizarea acestei metode, s-a ajuns la concluzia că aceşti bolnavi necesită un aport de 30-35% kcal/kgc.

Pacientul septic prezintă până în stadiile preterminale hiperglicemie, prin stimularea gluconeogenezei şi glucozei hepatice. Producţia internă de glucoză este de 250 g glucoză/zi, cantitate suficientă pentru condiţii de repaos, astfel că necesarul de glucoză este de 3g/kgc/zi. Indicele respirator tisular (RQ – Respiratory quotient) este scăzut la pacientul cu sepsis (sub 0,8) indicând că principala sursă energetică sunt grăsimile; pe de altă parte o valoare RQ peste 1 poate arăta administrarea de glucoză în exces. În general, din totalul caloriilor, glucidele trebuie să reprezinte 50-60%, administrându-se 3-8 g/kgc/zi. S-au descris cazuri de intoleranţă la glucoză, la pacienţii cu sepsis, în special la administrarea de fructoză (asociată cu acidoză lactică fatală), xiletol (cu potenţial heptotoxic) şi sorbitol.

Principala sursă energetică la pacienţi cu sepsis sunt grăsimile – creşte activitatea lipazei sub acţiunea catecolaminelor stimulând lipoliza. Concentraţia

plasmatică de acizi graşi liberi este în general scăzută, sugerând deplasarea lor spre ţesuturi (ficat, muşchi scheletic, miocard) unde folosesc ca surse de energie. Astfel, necesarul de lipide este crescut, 9 kcal/g, iar menţinerea RQ în jur de 0,8 se pare că este optimă la astfel de pacienţi, cu excepţia pacienţilor ventilaţi, care au probleme de decuplare datorită unei retenţii crescute de CO_2. Administrarea de grăsimi se face sub formă de soluţii de soia 10-20% sau emulaţii de *safflower*, care trebuire să acopere 4% din necesarul caloric, în general sub 1 g/kgc/zi.

În sepsis, sinteza proteică este inferioară catabolismului; în plus o mare parte din aminoacizii circulanţi sunt folosiţi în sinteza protienelor de fază acută. La pacientul cu sepsis rezultă zilnic 15 g nitrogen, ceea ce reprezintă 0,5 kg din masa celulară.

PRINCIPII TERAPEUTICE IN SEPSISUL SEVER

Începând din anii ’80 au fost elaborate diverse algoritmuri pentru schemele terapeutice ce trebuie aplicate în sepsis. Toate aceste algoritmuri reprezintă scheme terapeutice care, odată aplicate în clinică, să asigure obţinerea unui prognostic bun al pacientului. Bazate pe programe computerizate, astfel de protocoale terapeutice orientează rapid decizia terapeutică a medicului într-o anumită situaţie clinică.

Deşi iniţial optimismul terapeutic bazat pe astfel de protocoale a fost exagerat – de exemplu în 1984 se aprecia că utilizarea lor a permis scăderea mortalităţii prin sepsis sever în secţiile de terapie intensivă de la 92% la 61% – în prezent sunt recunoscute dificultăţile întâmpinate în aplicarea unei astfel de scheme terapeutice în sepsisul sever. În clinică, astfel de dificultăţi decurg în primul rând din heterogenitatea sindromului, ca şi din impreciziile de diagnostic. Utilizarea unui astfel de algoritm terapeutic presupune o selecţie corectă a pacienţilor, pe baza unor criterii clinice bine determinate, ceea ce trebuie să se bazeze pe elucidarea clară a mecanismelor fiziologice, fapt care nu a putut fi realizat în totalitate în sepsis.

În 1992, SCCM (Society of Critical Care Medicine) a stabilit un ghid terapeutic clinic pentru bolnavii cu sepsis sever instabili hemodinamic (figurile 9.8 şi 9.9).

Aplicarea acestor scheme terapeutice trebuie să înceapă cu selecţia pacienţilor, care întâmpină două dificultăţi esenţiale: stabilirea diagnosticului de sepsis sever şi nivelul de terapie intensivă ce trebuie abordat.

Stabilirea diagnosticului de sepsis sever (care include şocul septic) se face începând din 1992, după parametri fixaţi de Conferinţa de consens a American College and Chest Physicians şi SCCM. Deşi fixarea unor parametri clinici bine definţi pentru aceşti bolnavi cu infecţii sistemice grave reprezintă un beneficiu în orientarea pentru alegerea unei scheme terapeutice.

Nivelul de terapie intensivă ce trebuie abordat se apreciază în funcţie de gravitatea cazului. Există în prezent o multitudine de sisteme de scor prognostic care pot evalua gradul de risc al unui pacient cu infecţie severă. Modul de terapie intensivă aplicat depinde şi de acceptul pacientului, care poate refuza (el sau familia sa) o anumită metodă invazivă de tratament.

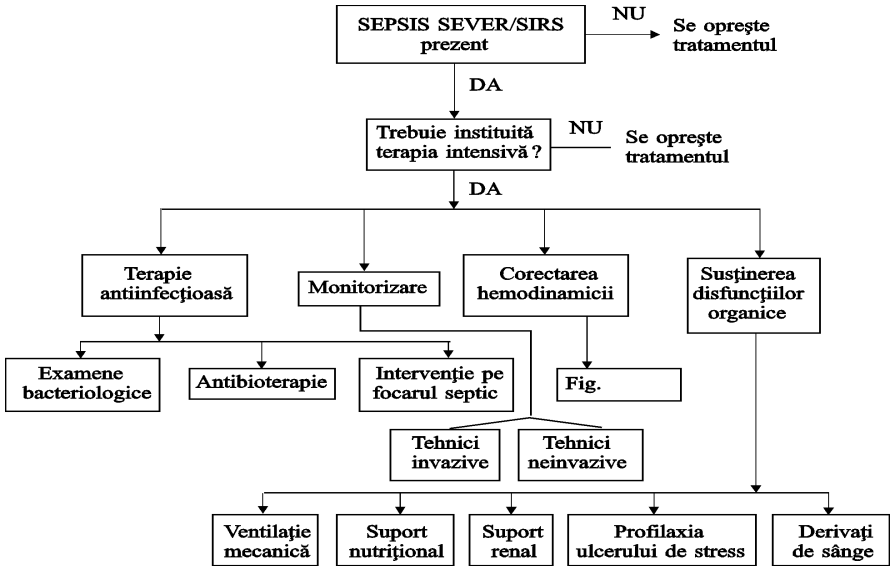


Fig. 9.8. *Protocol terapeutic pentru sepsisul sever*

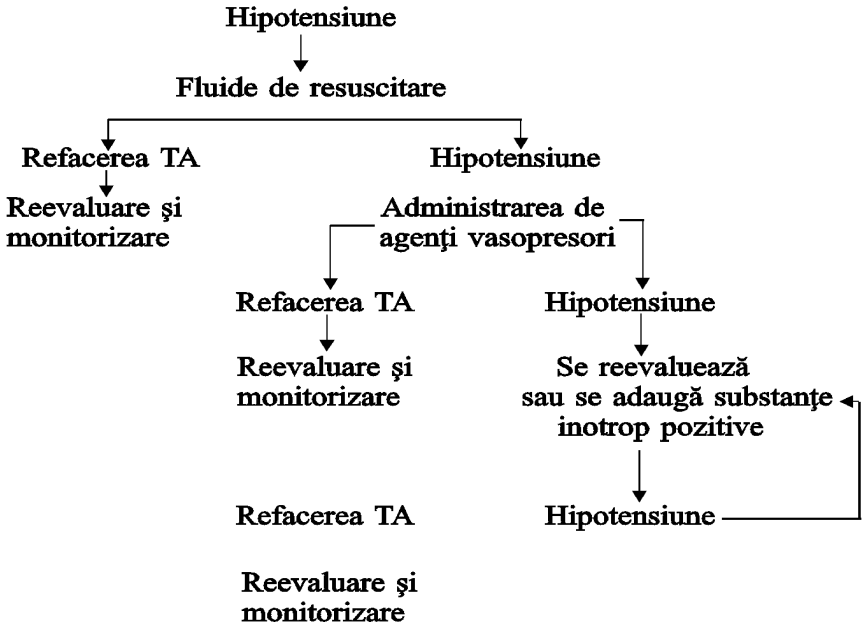


Fig. 9.9. *Protocol terapeutic pentru redresarea hipotensiunii în spesisul sever*

Terapia pacientului cu sepsis sever trebuie să se refere în primul rând la tratamentul infecţiei (tabel 9.18).

Tabelul 9.18. *Ghid pentru terapia antiinfecţioasă în sepsisul sever*

Tratamentul de primă intenţie
• *Informaţii clinice*
– sursa de infecţie (confirmată sau nu)
– agent etiologic (izolat sau nu)
– alergie medicamentoasă
– disfuncţii ce influenţează metobolismul drogurilor
• *Atitudine terapeutică*
– realizarea examenelor bacteriologice
– antibioterapie de primă intenţie
– terapie chirurgicală
Tratament alternativ
• *Informaţii clinice*
– rezultatele examenelor bacteriologice
– sursa de infecţie
– agent etiologic
– alergie medicamentoasă
– disfuncţii ce influenţează metabolismul drogurilor
– nivelul plasmatic de eficienţă al antibioticului
– reacţii adverse ale antibioticelor
• *Atitudine terapeutică*
– repetarea examenelor bacteriologice (în funcţie de situaţie)
– antibioterapie reconsiderată
– doza de antibiotic modificată
– terapie chirurgicală

Rezultatele examenelor bacteriologice, deşi se obţin după 24-48 de ore de la recoltare, permit orientarea antibioterapiei. Culturile realizate din sânge, urină, spută, diverse colecţii tisulare, trebuie prelevate înainte de iniţierea antibioterapiei. În absenţa unor astfel de rezultate concludente, terapia cu antibiotice se stabileşte în funcţie de contextul clinic.

Studiile clinice realizate retrospectiv au dovedit în mod cert rezultate favorabile obţinute la pacienţii la care s-a administrat antibioterapie adecvată, pe baza examenelor bacteriologice şi a contextului clinic.

Intervenţia chirurgicală este un gest terapeutic adjuvant în terapia sepsisului sever, care se adresează în special unui eventual focar septic (primar sau secundar). Se referă la excizia drenajului sau debridarea ţesutului infectat.

La pacientul cu sepsis sever, monitorizarea funcţiei cardio-vasculare şi metabolice este deosebit de importantă. În funcţie de gravitatea cazului se determină la anumite intervale de timp: tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă, respiratorie, temperatura. La bolnavii instabili hemodinamic se urmăreşte prin pulsoximetrie saturaţia în oxigen a hemoglobinei (procentul de oxigemoglobină, care normal este

de 97-98%). Dacă se suspicionează instalarea hipoperfuziei, se urmăreşte diureza şi statusul mental al pacientului. Determinarea pH gastric prin tonometrie poate fi folosită pentru aprecierea perfuziei regionale la aceşti pacienţi. Unii autori recomandă acest test pentru orientare terapeutică.

Deşi determinarea acestor parametri vitali se poate face prin metode neinvazive, există pacienţi la care trebuie aplicate metode invazive. În acest sens, se apreciază că nivelul lactatului poate fi folosit drept indicator – creşterea lactacidemiei poate reprezenta un indiciu pentru astfel de metode invazive.

Cateterizarea arterei pulmonare este utilizată la pacienţi instabili hemodinamic, pentru restabilirea debitului cardiac, dar numai în cazurile în care hipotensiunea şi hipoperfuzia nu a putut fi corectată prin administrarea fluidelor de resuscitare.

Fără îndoială că studiile experimentale ca şi cele clinice au adus nenumărate informaţii noi privind terapia şocului septic. Cu toate acestea, sepsisul continuă să reprezinte o problemă de sănătate la nivel mondial, afectând cel puţin 0,5 milioane de oameni cu o mortalitate ce se menţine şi în prezent ridicată, la aproximativ 50%. Incidenţa sa în creştere, din multiple considerente (metode invazive de diagnostic şi tratament, creşterea duratei medii de viaţă, terapii imunodeprimante) are repercursiuni socio-economice; costul îngrijirii unor astfel de bolnavi critici fiind ridicat pretutindeni în lume.

În prezent, cercetările patofiziologice merg până la nivel genetic şi celular, astfel că vizează terapia cu imunomodulatori.

Organizaţiile profesionale mondiale au reunit din anul 2004 experţi care au fixat principiile terapeutice în "Surviving sepsis campaign", protocol ce trasează principalele linii terapeutice în sepsis:

A. Resuscitare iniţială: este important să se intervină în primele 6 ore pentru a ajunge la următorii parametrii:
   - CVP: 8- 12 mmHg
   - MAS> 65 mmHg
   - Debit urinar $\geq$ 0, 5 ml/kgc/h
   - Saturaţie venoasă $O_2 \geq 70$ %

B. Diagnostic-concomitent se recoltează cel puţin 2 hemoculturi înainte de administrarea antibioterapiei.

C. Antibioterapia trebuie iniţiată imediat după următoarele principii:
   - administrare în prima oră a şocului septic, iv;
   - terapie combinată cu spectru larg antibacterian (eventual şi antifungic), până la obţinerea rezultatelor examenelor bacteriologice, după care se poate dezescalada conform sensibilităţii date de antibiogramă sau fungigramă;
   - evaluare zilnică pentru efectele adverse ale antibioterapiei administrate;
   - durata terapiei, în general, 7- 10 zile.

Antibioterapia în sepsisul sever şi şocul septic este o urgentă (1 oră = 6-8

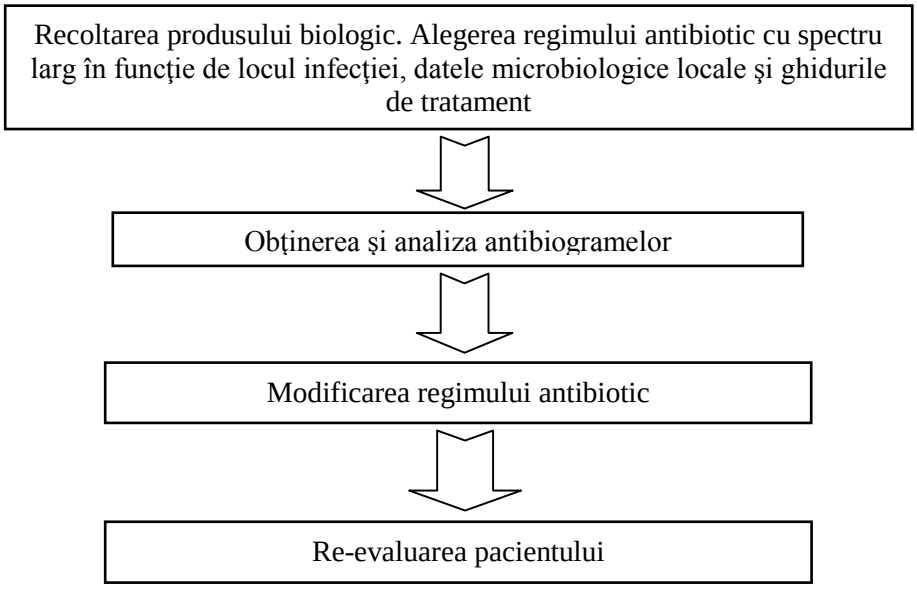
ore); fiecare oră de întârziere după 6 ore, scade supravieţuirea cu 7,6 %. Se apreciază că administrarea corectă a antibioticelor în aceste cazuri, cu decizie luată în echipa de experţi, scade mortalitatea de la 54% la 32 %.

Reprezintă urgentă pentru antibioterapie :

- meningita menigococică şi pneumococică ;
- pacientul instabil hemodinamic;
- pacientul neutropenic;
- pacientul splenectomizat.

Antibioterapia poate întârzia 6 ore la pacientul stabil hemodinamic cu infecţie confirmată şi pacientul suspect de infecţie.

Algoritmul terapiei antibiotice adecvate


Recoltarea produsului biologic. Alegerea regimului antibiotic cu spectru larg în funcţie de locul infecţiei, datele microbiologice locale şi ghidurile de tratament
Obţinerea şi analiza antibiogramelor
Modificarea regimului antibiotic
Re-evaluarea pacientului

Antibioticele de primo intenţie utilizate sunt carbapeneme, aminoglicozide, antibiotice anti MRSA, antifungice:

Carbapeneme: Imipenem
Meropenem
Doripenem

Anti MRSA: Vancomicina(în special pentru afectarea SNC)
Linezolid.

Antifungice-echinocandine (Cancidans midulafungin), azoli (voriconazol), pentru infecţii ale SNC.

Toate acestea pentru a da curs dezideratului:

„HIT HARD! HIT FAST!"

Antibioterapia se opreşte în funcţie de parametrii clinici, paraclinici şi bacteriologici; durata cât mai scurtă scade riscul dezvoltării rezistenţei.

Locul infecţiei	Durata antibioterapiei
Infecţii la nivelul aparatului respirator	
Pneumonii comunitare cu *S. pneumoniae*	8 zile
Ventilaţie asociată cu pneumonie	8 zile
Ventilaţie asociată cu pneumonie şi imunodepresie	14 zile
Pneumonie cu *L. pneumophila*	21 zile
Pneumonie cu necroza plămânului	> = 28 zile
Infecţii intra abdominale	
Peritonite	< 8 zile
Peritonite post-operatorii	14 zile
Infecţii SNC	
Meningococcemie	< 8 zile
Meningita cu *S. pneumoniae*	10- 14 zile
Meningite postoperatorii cu *S. epidermidis* sau *Enterobacteriaceae*	14 zile
Meningite cu *L. monocytogene*	21 zile
Meningite postoperatorii cu *S. aureus* sau *P. aeruginosa*	21 zile
Abces cerebral	> = 28 zile
Infecţii pe catere	
S. epidermidis sau *Enterobacteriaceae*	< 8 zile
S. aureus (candida spp)	14 zile
S. aureus (complicate)	> 28 zile

a. Controlul sursei de infecţiei.
b. Terapia cu fluide (soluţii cristaloide sau coloide).
c. Vasopresoare(norepinefrina, dopamine).
d. Terapia inotropă.
e. Corticoterapia - în şocul septic care nu răspunde la administrarea de fluide şi vasopresoare.

Terapia de suport trebuie să fie minim invazivă:

- ventilaţie mecanică (ARDS);
- controlul glicemiei;
- suport renal;

- terapie cu bicarbonat;
- profilaxia tromboflebitei;
- profilaxia ulcerului de stress.

În 2008, apare termenul de Early Gold Directed Therapy(EGDT) care fixează prioritățile tratamentului în şocul septic:

- terapia cu fluide;
- vasopresoare;
- antibioterapie;
- transfuzie de sânge (când este cazul).

Cele trei ferestre ale perfuziei tisulare spre medic sunt:

- pielea;
- debitul urinar;
- statusul mental.

Acestea, monitorizate, pot da informaţii medicului despre un prim şi rapid rezultat al terapiei administrate.

Capitolul X
ENDOCARDITE

Definiţie. Endocardita infecţioasă (EI) este definită ca şi infecţie a suprafeţei endocardului, putând afecta una sau mai multe valve, endocardul mural sau zona unui defect septal, cu producerea unei palete foarte largi de semne şi simptome, prin mai multe mecanisme (emboli sterili sau infectaţi şi diverse fenomene imunologice). Denumirea afecţunii a fost schimbată de mai multe ori de-a lungul timpului, pornind de la cea de "malignă", ulterior bacteriană şi actualmente clasificată ca şi infecţioasă, tocmai din cauza obiectivării şi a altor etiologii.

Clasificare şi noţiuni utilizate în practică

Terminologia actuală uzitată cuprinde, în principiu, următoarele noţiuni:

a. Endocardita pe valvă nativă (EVN), acută şi subacută (cu delimitare dificilă a celor două la ora actuală);
b. Endocardita pe material protetic valvular (EPV), reprezintă, în medie, aproximativ 25% din totalul E.I, valva aortică fiind cel mai adesea implicată. Acest tip de E.I se clasifică funcţie de momentul în care survine infecţia în:
   - precoce (în intervalul de două luni de la intervenţia chirurgicală);
   - intermediară (2-12 luni de la intervenţie);
   - tardivă (peste 12 luni de la operaţie).
c. Endocardita la utilizatorii de droguri intravenoase (UDIV) - cel mai adesea pe valve indemne anterior, în peste 50% din cazuri afectând tricuspida.

Alte noţiuni utilizate în practică sunt cele de endocardită infecţioasă pe pacemaker şi de endocardită infecţioasă asociată îngrijirilor medicale (adesea denumită si nozocomială). Aceasta se defineşte ca fiind endocardita ce survine la peste 72 de ore după internarea în spital sau în intervalul 4-8 săptămâni după o procedură invazivă intraspitalicească (unii autori sugerează ideea unui interval de timp mult mai lung, mergând până la 6 luni de la externare), în care implicarea stafilococilor coagulazo-negativi şi enterococilor este importantă, comparativ cu patogenii comunitari. Incidenţa EI nosocomiale variază intre 7-29%, fiind în creştere datorită numărului mare de pacienţi internaţi în secţiile ATI sau care sunt supuşi unor proceduri invazive.

O abordare sistemică a informaţiilor legate de EI poate permite construirea a două tipuri de modele în această afecţiune, utilizând valorile parametrilor care diferă semnificativ între state cu diverse niveluri de dezvoltare socio-economică. România se situează la intersecţia celor două modele, prezentând în general valori intermediare.

a. Modelul occidental

1. Predominanţă netă la sexul masculin;
2. Vârsta medie ridicată;
3. Pondere redusă a endocarditelor infecţioase cu hemoculturi negative (EIHN) datorită eficienţei diagnosticului etiologic, chiar şi în cazul germenilor greu identificabili;
4. Predominanţa protezării şi degenerescenţei valvulare;
5. Ponderea ridicată a EI nozocomiale, concordantă cu invazivitatea medicinii practicate;
6. Acurateţea diagnosticului imagistic;
7. Recrudescenţele febrile au drept cauză principală efectele adverse ale terapiei antimicrobiene;
8. Accesibilitate crescută la terapia chirurgicală;
9. Letalitate importantă, dar adesea diminuată sub 15%.

b. Modelul auster

1. Pondere mai mare a cazurilor la sexul feminin decât cea clasic descrisă;
2. Vârsta medie mai redusă;
3. Carenţe importante ale diagnosticului etiologic şi ale atitudinii medicale populaţionale (frecvent automedicaţie), cu pondere ridicată a EIHN;
4. Număr mai mare de valvulopatii reumatismale;
5. Invazivitate redusă a practicii medicale, sugestivă prin ponderea mai mică a EI nozocomiale şi la protezaţii valvular;
6. Diagnostic morfologic neinvaziv deficitar;
7. Recrudescenţele febrile sunt mai frecvent infecţioase, datorită terapiei etiologice suboptimale;
8. Letalitate mai mare (aproximativ 30-35%).

Epidemiologie. În ţările cu un standard economic peste medie (Europa, America de Nord, Japonia, Australia) incidenţa este de aproximativ 2-4 cazuri la 100.000 locuitori/an, neschimbându-se semnificativ în ultimii 50 de ani. Şi România face parte din acelaşi grup, cu o incidenţă medie de 3,2-3,4% în ultimile decenii, uşor în creştere. În ceea ce priveşte utilizatorii de droguri intravenoase (UDIV) incidenţa la nivel mondial are valori spectaculos mai mari, variind între 150-2000 de cazuri/100.000 utilizatori. EI poate apărea la 0,3-5,5/1000 de bolnavi spitalizaţi (media ponderată 1 caz/1000), 10-15% din valvulopaţi, 0,6-6% din protezaţii valvulari şi 0,9-3,9% din pacienţii cu alte proteze cardiovasculare.

Vârsta medie diferă mult între modelul occidental (media peste 55 de ani) şi cel auster (media 43-45 de ani) fiind din ce în ce mai mică pe măsură ce statutul economico-social al zonei este mai precar. În literatura de specialitate se cita o incidenţă mai mare la sexul masculin (2,5-4:1), însă, în ultimele decenii, se remarcă o scădere a acestei discrepanţe, tinzând către o valoare medie actuală în America de Nord şi Europa, de aproximativ 1,8:1. România se situează din acest punct de

vedere undeva la mijlocul scalei, cu un raport aproximativ bărbaţi-femei de 2,5-2,7:1.

Endocardita infecţioasă este a patra cauză ca şi frecvenţă de sindrom infecţios cu potenţial fatal (după urosepsis, pneumonie şi sepsis intraabdominal), însă cea grevată de mortalitatea cea mai mare. Mortalitatea generală se situează între 22–24 %, cu diferenţe semnificative între zonele sărace (peste 38–40 %) şi sub 14–15 % în ţările cu standard economic înalt.

Profilul etiologic al Endocarditelor infecţioase

- **Streptococii** hemolitici (*S. viridans*): *sanguis, mitis, mutans, salivarius, milleri, Gemella morbillorum* - punct de plecare cavitatea orală (streptococi orali)
- *Beta hemolitici*: grup A, B, C, G: EI nozocomială
- *S anginosus, S intermedius, S constellatus*: tendinţă la formare de abcese şi diseminare hematogenă frecventă
- Grup D: *enterococi (faecalis, faecium, equinus, bovis, suis, durans*) - vârstnici cu patologie digestivă cronică, EI nozocomiale adesea
- *Streptococcus pneumoniae* - din ce în ce mai rar întâlnit
- Streptococi cu deficienţe metabolice (B6) - „nutritionally variant" = S *defectivus ., S. adjacens* la utilizatorii de droguri intravenoase (UDIV), *Eubacterium, Abiotrophia, Granulicatella*.

A. Stafilococi (40≈-45 %)

- Coagulazo pozitiv (aureus): EI nozocomială, UDIV
- Coagulazo negativ (*capitis, lugdunensis* - cu virulenţă particulară crescută, *epidermidis, saprophyticus*) - imunodeprimaţi, protezaţi valvular, cateterism venos prelungit.

B. BGN (≈10-15%): *E.coli, Pseudomonas aeruginosa* şi *Ps. cepacia, Legionella spp., Brucella, Bartonella, Salmonella, Campylobacter, Acinetobacter, Serratia.*

- **HACEK (4-5 %)** cu pondere în creştere la vârstnici, UDIV, nozocomial.

HACEK= BGN incluzând *Haemophilus spp* (*H parainfluenzae, H influenzae, H aphrophilus, H paraprophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* şi *Kingella spp* (*kingae* şi *denitrificans*).

C. BGP: *Listeria, Bacillus, Erysipelotrix, Corynebacterium, Propionibacterium, Lactobaccilus*

D. Coci Gram negativi: Neisserii, Micrococcus (rar)

E. Mycobacterium (ex. *fortuitum, hominis*)

F. Chlamydia, Mycoplasma

G. Coxiella burnetti

H. Rochalymaea, Tropheryma Whippeli, Nocardia

I. Infecţii mixte (rare), inclusiv cu anaerobi (*Peptococi, Bacteroides, Fusobacterium*).

J. Fungi (*Candida, Aspergillus, Histoplasma, Criptococcus,*

Trichosporon, Torulopsis glabrata) - creştere explozivă în modelul occidental la UDIV şi protezaţi.

Evoluţia istorică cuprinde trei mari etape:

a. În perioada preantibiotică, între germenii identificaţi, streptococul viridans domina autoritar (aprox. 75% din cazurile cu etiologie certă), iar endocardita cu hemoculturi negative (EIHN) reprezenta aproximativ 40% din totalul cazurilor.
b. În perioada anilor 50-60 asistăm la o scădere a ponderii streptococilor, legată de eficienţa profilaxiei/tratamentului antibiotic asupra germenilor aflaţi la poarta de intrare (infecţii dentare, respiratorii) şi o creştere a implicării stafilococului coagulazo-pozitiv (SCP). EIHN reprezentau încă 30-40% din totalul EI.
c. Începând cu anii 70 şi mai ales în ultimile două decenii, între agenţii etiologici cu pondere semnificativă, alături de microorganismele anterior menţionate, apar BGN şi fungii; ponderea EIHN diferă actualmente semnificativ între modelul "occidental" (4-13 %) şi cel de "austeritate" (30-68 %).

EIHN (EI cu hemoculturi negative):

- În ţările dezvoltate domină germenii cu izolare extrem de dificilă: fungi, HACEK, germeni intracelulari, în general fiind vorba despre microorganisme rar implicate în etiologia EI.
- În ţările cu dezvoltare medie sau scăzută domină aceeaşi germeni ca şi în EI cu hemoculturi pozitive: coci gram pozitivi, mai rar BGN; în acest model, problemelor mari ale laboratoarelor de microbiologie li se adaugă şi frecventa automedicaţie antibiotică, cu riscul bine cunoscut al întârzierii identificării şi izolării germenului implicat.

Poarta de intrare se regăseşte în aproximativ 75-80% din cazuri, cel mai adesea fiind cutanată, urinară, digestivă, dentară, iar în aproximativ 20% (7-29%) nosocomială. Chiar şi atunci când anamneza şi examenul clinic sunt minuţioase, există un procent de aproximativ 25% din cazuri în care poarta de intrare rămâne necunoscută.

Factori de risc

A. Locali (cardiaci)

- valvulopatii reumatismale, ce au dominat net până în anii 70, însă profilaxia secundară a reumatismului acut şi sporirea ponderii celorlalţi factori de risc au dus la scăderea implicării lor până la valori de 10-33% în ţările dezvoltate.

- maladiile congenitale de cord (MCC) nu sunt toate corelate cu un acelaşi risc, ponderea fiind apreciată la 6-24% din totalul cazurilor, cu valori evident mai ridicate în studiile efectuate la copii. Frecvenţa este mai redusă în modelul occidental, fiind datorată unei rate mult mai mari de corecţie chirurgicală precoce, care scade riscul de grefă microbiană.

- leziunile valvulare degenerative au rol semnificativ doar în modelul occidental, atingând o pondere de 40-50 % din EI pe valvă nativă la pacienţii peste 60 de ani.

- protezarea valvulară reprezintă un factor de risc asociat cel mai adesea modelului occidental, ponderea sa ajungând în unele statistici la 20-35% din totalul EI faţă de numai 2-5% în modelul de austeritate.

- dispozitive antiaritmice (aproximativ 2,5-3%).

În cazul României s-ar putea descrie un model intermediar al distribuţiei afectărilor cardiace preexistente, cu pondere redusă a valvulopatiei postreumatismale, fără ca protezarea valvulară să ajungă la procentajul întâlnit în ţările dezvoltate (media pentru România este 10-13%).

B. Generali (extracardiaci)

1. vârsta (peste 60-65 ani)
2. utilizatori de droguri intravenoase
3. vegetaţii nebacteriene cu potenţial emboligen
4. gazdă imunocompromisă (neoplazii, SIDA, TBC etc.)
5. mecanisme locale de apărare non-imune compromise (ex. corticoterapie, citostatice)
6. risc crescut de bacteriemie prin diverse manevre/manopere invazive:
    - cistoscopii, rezecţia transuretrală de prostată, bronhoscopii, intubaţie traheală, endoscopii digestive, biopsii, tonsilectomie, adenoidectomie etc
    - cateterismul venos şi sondajul urinar de lungă durată
    - intervenţii chirurgicale şi obstetricale laborioase cu concomitenţă infecţioasă
    - infecţiile plăgilor post-operatorii
    - transplantul de organe
    - extracţii dentare, periaj dentar, chirurgie periodontală
    - infecţii nosocomiale
    - diabet zaharat
    - pacienţi dializaţi cronic
    - ciroza hepatică
    - bolile de colagen
    - dilataţia esofagiană sau scleroterapia varicelor esofagiene
    - explorarea obstrucţiilor de căi biliare (ERCP)
    - litotriţia

Ponderea diverselor porţi de intrare şi a manoperelor cu risc bacteriemic este o altă trăsătură ce diferenţiază cele două modele de endocardită; EI nosocomiale şi cele la UDIV sunt mult mai frecvente în modelul occidental, în timp ce porţile de intrare uterină şi orală rămân frecvente în modelul auster.

Tabel 10.1.Cuantificarea riscului de EI

Factori	Risc scăzut	Risc înalt
Epidemiologici	Vârstă tânără Valvă nativă	Persoane în vârstă Proteză valvulară
Ecocardiografici	Leziune valvulară moderată Vegetaţie de mici dimensiuni	Leziune valvulară severă Vegetaţie de dimensiuni mari
Microbiologici	*Streptococcus viridans*	Stafilococi, fungi, germeni nozocomiali

Diagnosticul pozitiv conform criteriilor Duke modificate

A. Criterii majore Duke modificate

Microbiologice

- ✓ *Microorganisme tipice E.I. din două hemoculturi diferite:*
  - *Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, HACEK, Staph. aureus*
    sau
  - Enterococi în absenţa unui focar primar
- ✓ *Microorganisme caracteristice E.I. din hemoculturi pozitive:*
  - Cel puţin 2 hemoculturi pozitive, indiferent de germene, la interval de 12 ore
    sau
  - Toate 3 sau o majoritate din 4 sau mai multe hemoculturi pozitive (minim o oră între prima şi ultima recoltă)
    sau
  - O singură hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burnetti* sau anticorpi Ig G (anti Coxiella) cu titrul mai mare de 1: 800.

Prezenţa leziunilor endocardice

- Ecocardiograma sugestivă: TEE recomandată la pacienţii cu proteze valvulare clasificaţi clinic cel puţin ca EI posibilă sau la cei cu EI complicată (abces paravalvular) şi TTE la ceilalţi pacienţi, sugestive fiind:
  - masă intracardiacă oscilantă la nivelul valvei sau cordajelor tendinoase, în calea jeturilor de regurgitare sau pe material implantat, în absenţa unei explicaţii anatomice alternative
    sau
  - abces
    sau
  - dehiscenţă parţială nouă a unei proteze valvulare
- ✓ Regurgitare valvulară nouă (schimbarea sau intensificarea unui zgomot preexistent nu este suficientă).

Dignosticul molecular: utilizat în special la cei cu hemoculturi sau serologii negative, tehnica folosită fiind PCR.

B. Criterii minore Duke modificate

- ✓ *Condiţii predispozante:*
  a. Cu risc crescut: EI în antecedente, valvulopatii aortice, reumatism articular cu determinări cardiace, proteză valvulară, coarctaţie de aortă, maladii congenitale cianogene complexe, utilizare de droguri intravenoase;
  b. Cu risc moderat: prolaps mitral, stenoză mitrală, valvulopatii tricuspidiene, stenoză pulmonară şi cardiomiopatie hipertrofică;
  c. Cu risc scăzut sau nul: defect septal atrial, cardiopatie ischemică, bypass coronarian şi prolaps mitral cu absenţa regurgitărilor.
- ✓ *Febra:* peste 380 C.
- ✓ *Fenomene vasculare:* embolii majore arteriale, infarct pulmonar, anevrism micotic, hemoragie intracraniană, hemoragii conjunctivale; nici o leziune periferică nu este patognomonică pentru EI.
- ✓ *Fenomene imunologice*: glomerulonefrita, nodulii Osler, petele Roth, factorul reumatoid prezent.
- ✓ *Microbiologic:* hemoculturi pozitive, dar care nu întrunesc criteriile majore, cu un germen caracteristic E.I.
- ✓ *Diagnostic serologic al unei infecţii active:* microorganismele care determină foarte rar EI şi izolatele unice de stafilococi coagulazo-negativi sunt excluse din această categorie.
- ✓ *Alte criterii minore:* propuse de un grup de studiu britanic, dar care necesită o evaluare mai complexă sunt: splenomegalia, creşterea VSH şi CRP, peteşiile, hematuria microscopică.

Definiţia endocarditei conform criteriilor Duke modificate

E.I. sigură

A. Criterii patologice

- Microorganisme izolate în culturi sau prin examenul histologic al unei vegetaţii/a unei vegetaţii care a embolizat/a unui abces intracardiac

  sau
- Vegetaţii sau abces intracardiac confirmate prin examen histologic sugerând o endocardită acută.

B. Criterii clinice

- 2 criterii majore sau 1 criteriu major şi 3 minore sau 5 criterii minore

E.I. posibilă

- 1 criteriu major + 1 criteriu minor sau 3 criterii minore

E.I. exclusă

- diagnostic alternativ sigur sau dispariţia sindromului infecţios endocardic prin antibioterapie în mai puţin de 4 zile sau nici un semn patologic de endocardită la examenul chirurgical sau la autopsie în cazul în care antibioterapia nu a depăşit 4 zile;
- nu se regăsesc nici unul din criteriile de endocardită de mai sus.

Diferenţe clinice şi paraclinice între EI acută/subacută

	Acută	**Subacută**
Clinic		
• Durata iniţială a simptomelor	Ore-zile; internarea în spital în max. 7 zile de la debut (media 4 zile).	Debut în săptămâni-luni
• Etiologie	*S. aureus, Ps. aeruginosa, pneumococ*.	Patogen non-invaziv ex. *S. viridans*
• Semne sistemice	Severe: febră hectică, prostraţie, sindrom septic.	Uşoare sau moderate: febră, astenie, scădere în greutate.
• Leziuni cutanate periferice, necrotice sau pustulare	Frecvent	Rar
• Metastaze septice	Frecvent	Rar
Paraclinic		
• Anemie • Leucocitoză • VSH crescut • Factor reumatoid • Hemoculturi negative	Puţin obişnuită Frecvent Variabil Rar prezent Rar(model occidental) 20-25%(model auster)	Adesea Rar Frecvent 20-40% 10-15%(model occidental) Peste 35%(model auster)

Diagnosticul paraclinic

A. Laborator

- *Hemoleucograma* evidenţiază anemie, leucocitoză cu polinucleoză
- *Diagnosticul microbiologic* (hemoculturi)
- *Diagnosticul serologic*: reprezintă unul din criteriile minore Duke (teste în dinamică pentru streptococ, stafilococ, Coxiella, Legionella, Candida)
- *Diagnosticul molecular*: a devenit unul dintre criteriile majore de diagnostic, metoda utilizată fiind reacţia de amplificare genică, ducând adesea la scăderea numărului de EIHN.

B. Imagistic

- *Ecografia cardiacă* furnizează date esenţiale pentru diagnostic, evidenţierea vegetaţiilor valvulare fiind un element de certitudine pentru afirmarea diagnosticului de endocardită. În afară de acest fapt, echografia cuantifică amploarea leziunilor valvulare induse de procesul infecţios şi identifică eventualele complicaţii. Cel mai adesea se foloseşte cea transtoracică, în caz de dubii sau imagini neclare de elecţie fiind ecografia transesofagiană.

Complicaţii

Complicaţiile endocarditei infecţioase pot fi grupate în două categorii:

A. Complicaţii cardiace:

1. Insuficienţa cardiacă
2. Abcese perivalvulare, miocardice şi intraventriculare
3. Miocardite
4. Tulburări de conducere
5. Perforări sau distrugeri valvulare
6. Pericardită
7. Rupturi de cordaje tendinoase
8. Embolizare artere coronare
9. Obstrucţii valvulare
10. Aritmii

B. Complicaţii extracardiace:

11. Embolii
12. Anevrisme micotice (posibil ruptură)
13. Metastaze septice - infarctizări ale pricipalelor organe
14. Tulburări SNC (stroke syndrome)
15. Tulburări musculare, scheletice şi cutanate
16. Tulburări renale (glomerulonefrită difuză sau în focar cu complexe imune)
17. Fenomene imunologice

Tratamentul endocarditei infecţioase trebuie instituit precoce, prompt şi adecvat, urmărindu-se eradicarea infecţiei prin mijloace medicale (utilizând substanţe antimicrobiene active) şi chirurgicale, prin eliminarea valvelor native sau a protezelor infectate. De asemenea, se va avea în vedere tratamentul complicaţiilor apărute şi prevenirea infecţiilor sistemice.

Optimizarea terapiei presupune:

- Stăpânirea procesului septic prin utilizarea corectă a substanţelor antimicrobiene cunoscute, dar şi dezvoltarea unora noi.
- Corectarea manifestărilor neinfecţioase şi/sau a sechelelor, cu ajutorul unui tratament patogenic adaptat.
- Extinderea indicaţiilor tratamentului chirurgical şi apropierea între sferele indicaţiilor stabilite şi a celor efectuate.

Sintetizând, pentru cele mai importante două etiologii din EI, regimurile terapeutice includ:

1. Streptococi:

- *Regim A*: valvă nativă, sensibilitate mare la penicilină, CMI≤0,1 mg/l.
  - Sub 65 de ani, funcţie renală normală: penicilina G 12-20 milioane/ 24 ore, 4 săptămâni + gentamicină 3 mg/kg/zi, 2 săptămâni;
  - Peste 65 de ani, funcţie renală afectată, alergie la penicilină : ceftriaxonă 3g/zi, 4 săptămâni;
  - Alergie la betalactamine : vancomicină 30 mg/kg/zi, 4 săptămâni.
- *Regim B*: proteze valvulare, sensibilitate redusă la penicilină: ceftriaxonă 3 g/zi 4 săptămâni + aminoglicozid 2 săptămâni, apoi ceftriaxonă 2 g/zi încă 2 săptămâni.
- *Regim C*: rezistenţă la betalactamine: vancomicină 4-6 săptămâni+ aminoglicozid 2 săptămâni sau teicoplanin 4-6 săptămâni + aminoglicozid 2 săptămâni sau ampicilină+aminoglicozid sau rar imipenem.
- *Enterococi*: vancomicină+aminoglicozid 4-6 săptămâni, iar în cazul celor rezistenţi (VREF): Quinpristin/Dalfopristin sau Linezolid.

2. Stafilococi:

- *Regim A*: valve native
  - sensibil la meticilină, fără alergie la penicilină: oxacilină 8-12 g/zi 4-6 săptămâni+ gentamicină 3 mg/kg/zi, o săptămână;
  - sensibil la meticilină, pacienţi alergici la penicilină: vancomicină 4-6 săptămâni + aminoglicozid, o săptămână;
  - rezistent la meticilină : vancomicină, 6 săptămâni.
- *Regim B:* proteze valvulare
  - Sensibil la meticilină: oxacilină 6-8 săptămâni + aminoglicozid 2 săptămâni + rifampicină 6-8 săptămâni;
  - Rezistent la meticilină, coagulazo negativ sau alergie: vancomicină + aminoglicozid + rifampicină.

3. Endocardite infecţioase cu hemoculturi negative:

Trebuie diferenţiate ca şi atitudine terapeutică funcţie de calitatea valvei (nativă/proteză valvulară), prezenţa pacemakerilor sau originea nozocomială. La aceşti pacienţi se încearcă acoperirea etiologiilor frecvente sau a celor considerate drept posibile în raport cu anumite consideraţii epidemiologice şi/sau patogenice (vârsta, germeni frecvent implicaţi în infecţii nozocomiale în respectiva clinică, poartă de intrare, factori favorizanţi). Durata tratamentului trebuie să fie de minim 4 săptămâni chiar în condiţiile unei evoluţii clinice rapid favorabile.

Tratamentul chirurgical

A scăzut mult mortalitatea (media modelului occidental 12 %) cu supravieţuire de 75% la 5 ani şi 61% la 10 ani.

Tratamentul empiric al EI cu hemoculturi negative

Localizare	**Antibiotice**	**Durata** (săptămâni)
A. Proteză valvulară		
Vancomicină	Idem	Min. 4
+		
Aminoglicozid	Idem	2-4
+		
Rifampicină ± FQ (debut tardiv >1an) SAU	Idem	Min. 4
Penicilină M/CFS III/IV +		4-6
Aminoglicozid +		2-4
Rifa (suspiciune MSSA)		4-6
B. Valvă nativă		
Aminopenicilină + Sulbactam +	Idem	Min. 4
Aminoglicozid		2-4
sau	Idem	
Vancomicină +		4-6
Aminoglicozid + FQ		4-6
C. EI nozocomială		
CFS III/IV + Vanco + Aminoglicozid		4
D. Purtători pacemaker	Preferabil înlocuire implant	
Vanco+FQ		4-6

Indicaţii absolute (valve native/protezaţi valvular în primul an după protezare):

Insuficienţa cardiacă produsă de disfuncţii valvulare (mai ales insuficienţa aortică şi mitrală); abcese miocardice sau perivalvulare, fistule, ruptură valvulară, pseudoanevrisme; persitenţa bacteriemiei şi febrei în ciuda tratamentului antimicrobian la 7-10 zile de la debutul acestuia; recurenţe ale endocarditei infecţioase; infecţia paravalvulară invazivă cu dehiscenţă, pericardită sau fistulă intracardiacă; proteze instabile; tulburări de conducere; miocardită; vegetaţii care depăşesc 10 mm la nivelul mitralei sau tind să o obstrueze(chirurgie precoce).

Indicaţii relative:

Embolii multiple recurente; endocardite fungice; EI cu Staph. auriu pe cord stâng; EI cu germeni rari, greu de tratat.

EI pe cord drept are prognostic mai bun, chirurgia fiind recomandată dacă vegetaţiile tricuspidiene sunt > 20mm şi sunt însoţite de embolii pulmonare recurente.

Tratamentul patogenic: tratamentul aritmiilor şi al decompensării hemodinamice; tratamentul fibrinolitic şi antiagregant.

Profilaxia este considerată în continuare principala cale de a reduce frecvenţa EI, însă obţinerea unui raport favorabil cost/eficienţă impune stabilirea unor indicaţii selective. Cele mai importante jaloane în această direcţie sunt reactualizate periodic şi publicate de American Heart Association. Profilaxia uzuală include peniciline de tip A, de tip M, cefalosporine orale, azitromicină (30-60 minute înaintea procedurilor), iar în cazul pregătirii preoperatorii cardiace se utilizează o cefalosporină de generaţia 3-a (ceftriaxonă) sau în cazuri speciale, vancomicina, dar nu mai mult de 24 de ore după intervenţie. Este important cui, când şi cum facem profilaxia. Răspunsurile derivă din predominanţa unui anumit teren patologic (grupe de risc), invazivitatea practicii medicale, etiologia dominantă în anumite circumstanţe patologice şi spectrul rezistenţei antimicrobiene a germenilor dintr-o anumită zonă geografică/clinică, de resursele terapeutice disponibile şi de aprecierea cât mai exactă a raportului cost/risc/eficienţă.

Capitolul XI
INFECŢIA CU HIV

Sindromul este descris pentru prima dată în 1981 la tineri homosexuali în USA (New York, Los Angeles, San Francisco), diagnosticaţi cu pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* (Pn. Carinii) şi sarcom Kaposi, informaţie aparută în Morbidity and Mortality Weekly Report; în anii următori s-au descoperit noi cazuri de *pneumonie, cryptosporidioză* la hemofilici (Pennsylvania, 1982). În 1983, diverse grupuri de cercetători subliniază ipoteza existenţei unui nou virus T-limfotropic şi se conturează virusul HIV-1 ca agent etiologic al AIDS (Barrė-Sinoussi, 1983; Popovici, 1984). În 2008, grupul de cercetători francezi Luc Montagnier şi Françoise Barrė-Sinoussi a primit premiul Nobel pentru Medicină pentru această descoperire.

Au trecut două decenii de la descoperirea sindromului de imunodeficienţă umană şi evoluţia sa a devenit pandemică: din America de Nord până în Europa, Africa sub-Saharianã, Asia, răspândindu-se rapid.

Tabel 11.1. *Date epidemiologice AIDS* (UNAIDS, aprilie 2008)

	Pacienţi infectaţi	Prevalenţa la adulţi	Infecţii noi 2007	Mortalitate 2007
Africa subSaharianã	22. 500.000	5%	1. 700. 000	1. 600. 000
Africa de Nord şi Est	380.000	0, 3%	35. 000	25 000
Asia de Sud şi Sud Est	4.000.000	0,3%	340.000	270.000
Asia de Est şi Nord	800.000	0, 1%	92. 000	32.000
Oceania	75000	0, 4	14.000	1.200
America Latină	1.600 000	0, 5	100.000	58.000
Caraibe	230.000	1%	17.000	11.000
Europa de Est şi Asia Centrală	1 600.000	0,9 %	150.000	55 000
Europa Centrală şi de Vest	760 000	0,3%	31 000	12 000
America de Nord	1 300 000	0, 6%	46 000	21 000
Total	33 200 000	0, 8%	2 500 000	2 100 000

În anul 2007, numărul pacienţilor cu HIV era de 33,2 milioane la nivel mondial; în acelaşi an se infectau pe zi 6800 persoane şi 5700 mureau din cauza acestei infecţii. Tot în 2007 apare şi primul semn pozitiv: mortalitatea scade de la 2, 2 milioane/an (2005) la 2 milioane/an datorită supravegherii epidemiologice şi tratamentului antiretroviral. Infecţia cu HIV 2 a fost descrisă ca endemie în vestul Africii în 1986; cazuri severe s-au semnalat în Europa şi America.(tabelul 11.2)

În România, primul caz de infecţie HIV a fost raportat în 1985 în Viaţa Medicală; în următorii 4 ani au fost declarate doar 170 de cazuri. Între anii 1990-1995 numărul cazurilor raportate a fost de 3.550 şi numărul lor creşte permanent.

Tabel 11.2. *Tendinţe ale infecţiei HIV după anul 1990*

Caracteristici ale infecţiei HIV_1	Caracteristici ale infecţiei HIV_2
- a crescut numărul copiilor infectaţi care provin din familie şi nu din colectivităţi; - a crescut rolul transmiterii verticale, de la mamă la făt; - numărul cazurilor de infecţie cu transmitere parenterală s-a redus aproape la zero, datorită măsurilor ce au fost luate privind sterilizarea materialelor sanitare şi utilizarea pe scara tot mai largă a materialelor de unica folosinţă.	- rata transmiterii sexuale este mult mai mică decât in cazurile HIV_1; - transmiterea verticală de la mama bolnavă este sub 10%; - nivelul viremiei este mult scăzut, ceea ce ar putea explica contagiozitatea mai mică, evoluţia lentă şi cu o durată de evoluţie mai îndelungată către SIDA şi a fazei clinice de SIDA.

În anii ‘90 peste jumătate din copii infectaţi cu HIV în Europa se aflau în ţara noastră. Acest fapt îşi are originea în ultimii ani ai perioadei comuniste, cu multiple carenţe în executarea actelor medicale, atât în reţeaua primară, la nivelul dispensarelor, dar şi in secţii de specialitate, mai ales în cele cu profil pediatric. Epidemia infecţiei HIV în ţara noastră are unele caracteristici: în primul rând numărul deosebit de mare al pacienţilor copii. O a doua caracteristică a infecţiei cu HIV în România este extinderea infecţiei aproape exclusiv transfuzional, în urma folosirii materialelor sanitare insuficient sterilizate şi a abuzului de transfuzii de sânge.

Infecţia a fost introdusă în ţară prin intermediul unor persoane ce au facut deplasări în străinătate, fiind prezentă în special în zona litoralului şi a Dunării, fapt ce constituie o altă trăsătură specifică. De remarcat că transmiterea bolii la adulţi s-a facut predominant pe cale sexuală (hetero sau bisexuală), transmiterea prin homosexuali fiind neglijabilă.

În prezent, în ţara noastră infecţia s-a deplasat către celelalte categorii de grupe de vârstă (adolescenţi şi chiar persoane în vârstă). Numărul mare de femei infectate aflate la vârstă fertilă (25– 40 ani) ridică problema majoră a transmiterii materno-fetală şi astfel a creşterii numărului de nou-născuţi infectaţi (tabel 11.3).

Definiţie. Sindromul de imunodeficienţă dobândită (AIDS-Acquierd Immuno-deficiency Syndrom) este manifestarea clinică cea mai gravă a infecţiei cu HIV şi se caracterizează prin apariţia infecţiilor oportuniste, a neoplaziilor sau a altor manifestări clinice ameninţătoare de viaţă datorate imunodepresiei instalate prin scăderea limfocitelor T, purtătoare a receptorului specific pentru virus, glicoproteina CD_4. Infecţia are o evolutie stadială, debutând cu manifestări clinice de infecţie benignă urmată de o stare de sănătate aparentă, după care se instalează faza de remanifestare clinică, progresivă, finalizată cu exitus.

Epidemiologie. Sursa de infecţie este reprezentată de indivizi infectaţi, în special cei aflaţi în perioada de latenţă a bolii, când persoanele sunt aparent sănătoase.

Tabel 11.3. *Date generale la 31 decembrie 2009*
(Sursa: Centrul naţional de monitorizare a infecţiei cu HIV- Institutul Naţional de Boli infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş")

Total HIV/ SIDA (cumulativ 1985-2009), din care:	***16.153***
Cazuri HIV/ SIDA copii (0 – 14 ani la data diagnosticului)	9.809
Cazuri HIV/ SIDA adulţi (> 14 ani la data diagnosticului)	6.344
Total decese SIDA (1985- 2009)	5.552
Pierduti din evidenta HIV/ SIDA copii+ adulţi	561
Număr pacienţi HIV/ SIDA în viaţă	*10.040*
Total SIDA (cumulativ 1985- 2009)	*11.666*
Cazuri SIDA copii (0- 14 ani la data diagnosticului)	7.805
Cazuri HIV adulţi (> 14 ani la data diagnosticului)	3.861
Total HIV(cumulativ 1992- 2009)	*4.487*
Cazuri SIDA copii (0-14 ani la data diagnosticului)	2.004
Cazuri HIV adulţi (> 14 ani la data diagnosticului)	2.483
Cazuri noi HIV/SIDA, depistate în perioada 01.01- 31 12.2009	***415***
Cazuri noi HIV notificate	210
Cazuri noi SIDA notificate	205
Total persoane în evidenţă active HIV+ SIDA (vârsta actuală) la 30 iunie 2009	***8.857***
Copii (0- 14 ani)	264
Adulţi (> 14 ani)	8.593
Total pacienţi beneficiari ai programului de TARV (vârsta actuală) la 30 iunie 2009	***7.560***
Copii (0- 14 ani)	198
Adulţi (> 14 ani)	7.362
Decese 2009	**104**

Există trei căi de transmitere:

- contactul sexual;
- calea parenterală;
- transmiterea perinatală.

Contactul sexual: fie heterosexual (caracteristic pentru Asia, Africa), fie homosexual (valabil în special pentru Europa şi America), este cea mai importantă cale de transmitere. S-a constatat că actul sexual anal are risc mai mare faţă de cel vaginal, care la rândul său este mai riscant decât cel oral (tabel 11.4.)

Pacientul cu încărcătură virală mare, aflat în faza de progresie a bolii reprezintă o sursă de infecţie mai periculoasă decât cel aflat în faza de latenţă; de asemenea cei cu $CD_4 < 200$ sunt surse de infecţie cu risc mare. Prezenţa leziunilor genitale sunt un factor favorizant atât la bărbat cât şi la femeie: cel mai des sunt determinate de agenţi infecţioşi (sifilis şi infecţia cu virusul herpetic 2) dar şi de iritaţia chimică (contraceptive) sau traume mecanice.

Riscul de transmitere sexual este de 0,5% la contactul unic şi ajunge la 10-30% la convieţuirea îndelungată; transmiterea bărbat-femeie este mai importantă (23,4%) faţă de cea femeie-bărbat (12,7%).

Tabel 11.4. *Riscul transmiterii HIV pe cale sexuală*

Tipul de contact	Probabilitate de infecţie
• contact sexual anal pasiv neprotejat cu partener HIV pozitiv	0,82% (0,1- 7,5%)
• contact sexual anal pasiv neprotejat cu partener necunoscut cu status HIV	0,27%
• contact sexual anal activ neprotejat cu partener necunoscut cu status HIV	0,06%
• contact sexual vaginal pasiv neprotejat	0,05- 0,15%
• contact sexual vaginal activ neprotejat	0,03-5,6
• sex oral	Date încă neconcludente

Transmiterea parenterală. În această categorie pe primul loc se înscriu cei cu administrare de droguri i.v.. Aici intervin o serie de factori:

- durata injectării;
- frecvenţa reutilizării acelor;
- frecvenţa utilizării acelor împreună cu alţi parteneri;
- numărul administrărilor.

Această cale de transmitere este mai frecventă în America de Nord la consumatorii de cocaină şi heroină.

Transmiterea prin sânge şi derivaţi a început să scadă după 1985, o dată cu identificarea anticorpilor specifici şi, mai mult, după 1996 o dată cu identifcarea Ag. p 24 - în prezent riscul estimat se situează între 1:200 000 până la 1:2 000 000 pe unitate transfuzată (SUA). O dată cu utilizarea în 2002 a testului de acid nucleic (NAT), riscul a devenit 1: 2 135 000. S-au raportat cazuri de infecţie după transplant de rinichi, ficat, inima, piele, os, nu însă şi după transplant de cornee.

Riscul de transmitere la cadrele medicale – expunerea profesională- după o înţepătură este evaluat la 0,3 % şi 0,09 % după contact permucos. Este obligatoriu tratamentul de profilaxie postexpunere cu antiretrovirale.

Transmiterea perinatală se apreciază a fi între 13% şi 50 % în funcţie de corectitudinea măsurilor de profilaxie aplicate. Transmiterea de la mama infectată la făt se poate face: prepartum (in utero), intrapartum, în timpul travaliului şi postpartum prin alăptare.

Ca urmare, mama trebuie urmarită şi tratată corespunzător pentru a avea un status imunologic (număr CD_4) şi virusologic (încărcătură virală) optim; în plus se recomandă cezariană şi se interzice alăptatul la sân. Copilul este dispensarizat 1,5 ani şi tratat cu antivirale de la naştere.

S-au mai discutat şi alte căi de transmitere: prin muşcătura unui pacient HIV pozitiv, deci prin salivă şi transmiterea prin intermediul unor insecte cum sunt ţânţarii, care nu au fost dovedite prin studiile realizate

Etiopatogenie. În ceea ce priveşte receptivitatea organismului este generală, cu o excepţie: există indivizi rezistenţi la această infecţie (11% în populaţia albă şi

1,7 % în populaţia neagră), care sunt homozigoţi, caracterizaţi prin mutaţia genetică ce priveşte chemochina- receptor. Până în prezent nu există un vaccin cu eficacitate dovedită, deşi s-au facut paşi importanţi şi se lucrează în acest sens.

Virusul este un virus ARN, care face parte din Retrovirusuri, familie care se caracterizează prin prezenţa unei reverstranscriptaze.

Retrovirusurile cuprind:

- oncovirusurile: HTLV-1 implicat în etiologia unor limfoame şi leucemii cu limfocite T; HTLV-2 este agentul leucemiei cu celule păroase şi HTLV-5;
- lentivirusurile: HIV_1 şi HIV_2:
- spumavirusurile sunt prezente la animale.

Structural, virusul HIV posedă o nucleocapsidă conică cu structură proteică (se disting proteinele p 17 şi p 24 care sunt importante pentru ataşarea virusului la celula gazdă). În interiorul necleocapsidei se găseşte ARN-ul viral format din două lanţuri: nucleoproteinele p7 şi p9 ce intervin în reglarea expresiei genice şi o serie de enzime: protează, integrază, reverstranscriptază. La exteriorul necleocapsidei se găseşte o anvelopă de natură lipidică străbătută de 72 formaţiuni aciculare formate din 2 glicoproteine: Gp 41 şi GP120, importante pentru penetrarea virusului în interiorul celulei (fig. 11.1).

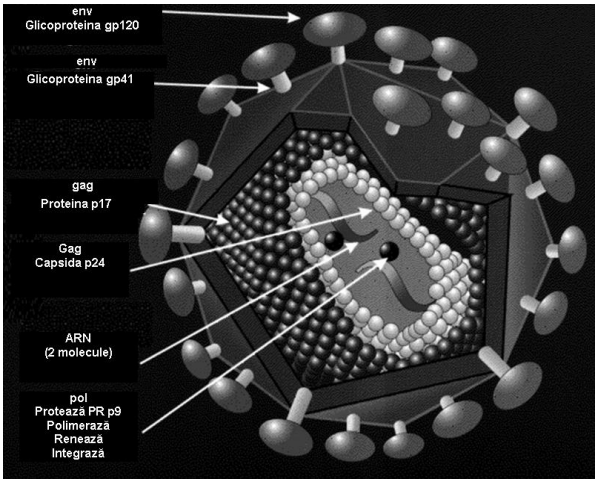


Figura 11. 1. Virusul HIV

ARN-ul viral este constituit din ***gene clasice***, prezente la toate retrovirusurile, numite: *gag, pol* şi *env* şi ***gene specifice***: *tat,* rev, *viv*, *nev*, *vpr* şi *vpx* pentru HIV_2. Genomul conţine 9 gene care codifică 9 proteine: trei dintre acestea *gag*, *lev* şi *pol* sunt importante: *gag* şi *env* sunt precursoare pentru proteinele structurale, iar *pol* este percursor pentru funcţia enzimatică.

Virusul HIV se caracterizează printr-o **variabilitate** deosebită a genomului, atât pe parcursul evoluţiei infecţiei la acelaşi pacient, dar şi de la un pacient la altul; se evidenţiază în acest sens gena *env* dintre cele clasice, care codifică glicoproteinele

anvelopei şi gena *ne*v dintre cele specifice.

Pe lângă variabilitate, o altă caracteristică a virusului este **latenţa celulară**, asemănătoare cu strategia „calului troian", care se referă la absenţa exprimării antigenelor virale în celulă, adică, virusul are capacitatea de a rămâne mut antigenic, fără să stimuleze capacitatea de apărare a organismului.

Mecanismele patogenice ce se derulează în urma infectării organismului cu virusul HIV cuprind trei aspecte importante:

a. replicarea virală în celula gazdă;
b. repercursiunile infecţiei asupra sistemului imun de apărare;
c. consecinţele prăbuşirii mecanismelor de apărare ale organismului.

a. *Replicarea virală* are loc în celulele susceptibile de a fi infectate cu acest virus, adică cele care prezintă receptorul CD_4, o glicoproteină, monomer 58 KDa, receptor responsabil de ataşarea virusului la celula gazdă. Astfel de celule sunt în primul rând limfocitele T-helper (60% din populaţia limfocitelor T) aparţinând sistemului imun, limfocitele B, macrofagele, celule dentritice din ganglionii limfatici, fibroblaştii pulmonari, epiteliul timic. Pe lângă acestea, receptorul CD_4 este prezent în celulele nervoase (celule endoteliale ale capilarelor SNC, astrocite, oligodentrocite, celulele plexurilor coroide, celulele neuroblastomatoase), celule digestive (celule enterocromafine, celule carcinomatoase intestinale), celule hepatice (celulele Kupffer, celulele carcinomatoase hepatice) dar şi în alte celule: celule retiniene, miocardice, ale tubilor renali, celulele Lagerhans, celule prostatice, osteosarcomatoase, ale membranei sinoviale.

Replicarea virală începe o dată cu pătrunderea virusului în organism. Ataşarea lui are loc la nivelul receptorului CD_4, alături de alţi coreceptori: CCR 5 necesar pentru pătrunderea în macrofage(tulpini M- tropice) cu rol în transmiterea sexuală (Deng, 1996, Doranz,1996) şi CXCR 4 care favorizează pătrunderea în celulele T (tulpini T-tropice) (Feng, 1996). Pe lângă aceştia s-au mai decris şi alţi coreceptori: CCR_3, CCR_8, CCR 9, STRI 33, APJ dar şi unele integrine $\alpha 4 \beta 7$ (Arthos, 2008).

Astfel, GP41 intră în membrana celulei gazdă asigurând fuziunea între cele două membrane. Virusul pierde anvelopa şi nucleocapsida intră în celula gazdă unde eliberează ARN-ul retroviral. Sub acţiunea revertranscriptazei, ARN-ul este transcris în ADN „proviral" care este integrat în genomul celulei gazdă. Din acest moment, replicarea virală este asigurată de celula gazdă. Se sintetizează ARN-mesager ce codifică producţia de proteine specifice virusului, ce vor forma nucleocapsida, care ulterior capătă înveliş lipidic şi virionii nou formaţi părăsesc celula prin „înmugurire", fiind gata să infecteze alte celule.

b. *Repercursiunile infecţiei asupra sistemului imun* sunt dezastruoase. În primul rând, virusul acţionează asupra limfocitelor T_4, care sunt limfocitele T-helper cu rol de mobilizare şi antrenare a limfocitelor B pentru obţinerea anticorpilor specifici. Virusul va determina scăderea numărului limfocitelor T_4, atât direct - prin distrucţia celulei reproducătoare, datorită acumulării de ADN viral neintegrat şi inhibiţia sintezei proteice pentru proteinele proprii celulei gazdă, dar şi indirect prin distrugerea celulei sub acţiunea anticorpilor dirijaţi către Gp120 fixată la nivelul receptorilor CD_4 sau prin mecanism imunologic încrucişat datorită

similitudinii structurale între Gp 120, Gp 41 şi unele structuri de pe membrana limfocitului. S-au mai emis şi alte ipoteze privind mecanismele ce pot concura la distrugerea limfocitelor T_4, cum este apoptoza declanşată chiar din momentul legării virusului de celulă şi anergia celulară, în sensul că celula infectată emite unele semnale negative prin care celula nu mai este recunoscută ca fiind o structură „self" a organismului.

Scăderea numărului de limfocite T_4 va avea repercursiuni asupra întregului sistem de apărare al organismului. La aceasta se adaugă perturbarea funcţiei altor celule cu rol în apărarea antiinfecţioasă, în prezenţa virusului. Astfel, macrofagele reprezintă rezervoare de virus ce pot infecta limfocitele T_4; în plus există o similitudine structurală între Gp120 şi receptorul a HLA.DR al macrofagelor, astfel că anticorpii dirijaţi faţă de Gp 120 se pot fixa pe aceşti receptori inhibând capacitatea macrofagelor de a recunoaşte particulele straine.De asemenea, s-a constat creşterea numărului limfocitelor T_8-supresor, cu inversarea raportului T_4/T_8, caracteristică pentru faza asimptomatică a infecţiei şi care scade târziu în fazele terminale. Scade activitatea celulelor NK (Natural Killer) cu efect citolitic direct asupra agentului patogen. Pe lângă favorizarea propagării infeciei, toate acestea duc la facilitarea expansiunilor tumorale.

Sub acţiunea mediatorilor chimici, limfocitele B suferă o proliferare anarhică, policlonală, favorizând apariţia limfoamelor. Ca urmare a acestor modificări, răspunsul de apărare antiinfecţioasă este perturbat la toate nivele:

- cascada mediatorilor chimici: prin scăderea secreţiei IL_2 la nivelul limfocitelor T şi a numărului receptorilor specifici IL_2 de pe celula infectată, este potenţată funcţia de supresor a limfocitelor T_8;
- limitarea funcţiilor macrofagelor: în privinţa chemotactismului şi a recunoaşterii particulelor străine în secreţia IL_1 şi apărarea faţă de germenii cu dezvoltare intracelulară;
- scăderea considerabilă a recunoaşterii antigenelor prin scăderea numărului limfocitelor T- helper şi a celulelor prezentatoare de antigen, atacat de anticorpii pentru Gp120;
- afectarea imunităţii umorale: limfocitele B nu răspund pentru a sintetiza anticorpi specifici; se produc anticorpi IgG nefuncţionali în infecţiile acute, incapabili de a asigura îndepărtarea bacteriilor încapsulate (pneumococ, H. influenzae);
- afectarea imunităţii celulare cu scăderea imunităţii antiinfecţioase şi antitumorale;
- scăderea citotoxicităţii naturale, datorită depresiei limfocitelor NK.

c. *Consecinţele prăbuşirii mecanismelor de apărare a organismului* sunt creşterea susceptibilităţii de a dezvolta infecţii (infecţii oportuniste) şi cancere.

Manifestări clinice. Tabloul clinic al infecţiei cu HIV evoluează în 3 faze:

- *Infecţia acută (primoinfecţia)*, prezentă la 20-30% din pacienţii HIV pozitiv, se caracterizează prin febră, simptome ce pot sugera o gripă

sau o mononucleoză infecţioasă (poliadenopatii, artralgii, astenie, uneori exantem, angina eritematoasă sau ulcerată). Debutează la 3-4 săptămâni de la contactul infectant. Rar se descriu manifestări neurologice: neuropatii periferice, encefalite sau meningite cu lichid clar. Această faza durează 2-4 săptămâni.

- *Infecţia cronică asimptomatică*, evoluează între 2-10 ani, în funcţie de o serie de factori:
  - calea de inoculare şi masivitatea infecţiei (are importanţă transmiterea postransfuzională şi verticală);
  - vârsta (perioada este mai scurtă la vârste mici);
  - tipul şi virulenţa virusului(este mai lungă pentru HIV_2);
  - prezenţa unei alte infecţii, a malnutriţiei, abuzul de droguri.

În toată această perioadă, pacientul este contagios; există prima fază de latenţă (de 1-3 luni până la 4 ani) în care anticorpii circulanţi nu pot fi decelaţi prin teste uzuale şi o fază de seroconversie, în care anticorpii devin decelabili.

Perioada simptomatică a infecţiei cronice. De cele mai multe ori această perioadă începe cu un sindrom de limfadenopatie generalizată persistent, care interesează cel puţin 2 grupe ganglionare superficiale, periferice, de obicei nedureroasă, durează 2-3 luni şi se remite spontan. Cel mai frecvent sunt afectaţi ganglionii cervicali, axilari şi occipitali. Acest sindrom clinic poate lipsi.

La câteva luni, până la 1 an de la acest sindrom, încep să apară semne clinice *sugestive*, nu *definitorii* pentru infecţia HIV, denumite ARC (AIDS Related Complex) care cuprind 2 grupe de manifestări clinice sugestive:

a. *manifestări nespecifice sugestive:*

- febră persistentă (peste 3-4 săptămâni) fără o altă cauză aparentă;
- scădere ponderală peste 10 %;
- diaree persistentă de peste 1 lună.

Se pot adauga: astenie,transpiraţii nocturne,splenomegalie, cefalee; mai rar au fost descrise: sindrom Raynaud, Sindrom Sjogren, artrite reactive, trombocitopenie. La copii trebuie amintite două aspecte clinice importante: paroditita cronică bilaterală şi oprirea în dezvoltarea staturo- ponderală.

b. *infecţii oportuniste sugestive*, apărute ca urmare a scăderii rezistenţei organismului:

- afectarea aparatului respirator: pneumonii recidivante;
- afectări ale mucoasei bucale: candidoza, leucoplazia păroasă a limbii, infecţii gingivale etc.;
- afectări ale pielii: herpes simplex şi herpes-zoster recidivant, molusculum contagiosum, veruci vulgare, condiloma acuminatum perigenitale, acnee, micoze.

În acest context de alterare a stării generale, infecţii recidivante, se instalează stadiul SIDA, ultima fază evolutivă, caracterizat prin prezenţa manifestărilor clinice *definitorii*. Aceste semne considerate definitorii au valoare de diagnostic chiar în situaţia unui examen serologic incert. Una din principalele manifestări

definitorii este sindromul caşectic (wasting syndrome); infecţiile oportuniste sunt prezente la nivelul tuturor aparatelor si sistemelor.

Tabel 11.5. *Lista manifestărilor clinice definitorii pentru SIDA*

Aparatul	Manifestări clinice definitorii
Aparat respirator	-pneumonia cu *Pn. jiroveci*; pneumonia cu virusul citomegal; - infecţii cu mycobacterii atipice (nontuberculoase); - infecţii recidivante diverse (pneumococ, *H. influenzae*, fungi, protozoare: *Criptococcus neoformans*, *Hystoplasma capsulatum, Candida, Criptosporidium, Toxoplasma gondii*); - manifestări neinfecţioase: pneumonia cronică limfocitară, sarcom Kaposi pulmonar;
Sistem nervos	- encefalite cu virus citomegal, HIV; - leucoencefalita multifocală progresivă; - meningite cu HIV, fungi (*Candida, Criptococcus*) dar şi cu bacterii în special BK; - leziuni focale; - toxoplasmoza cerebrală, limfom cerebral primar, limfom non-hodgkinian şi, rar, sarcom Kaposi cerebral;
Aparat digestiv	- candidoza esofagiană; - ulceraţii esofagiene prin virusurile herpetice, citomegal; - diaree cronică cu *Criptosporidium* sau *Microsporidium*; - colite cronice sau localizate (virusul citomegal, virusurile herpetice, *CI. difficile*, micoze); - infecţii bacteriene recidivante cu salmonelle, *Camphylobacter* şi mycobacterii; - afectări hepatobiliare (angiocolite micotice, cu virusul citomegal, hepatite cronice cu virusul B, C, protozoare, fungi)
Piele şi mucoase	- infecţii virale (herpes simplex, herpes-zoster, veruci vulgare şi veneriene, leucoplazia păroasă a limbii); - infecţii bacteriene (staficococii, impetigo streptococic, angiomatoză bacilară); - infecţii fungice (*Candida, Criptococcus*); - tumori (sarcom Kaposi) - limfoame cu celule B şi T, carcinoame epidermoide, carcinom spino şi bazocelular; - alte dermatoze (dermita seboreică, psoriasis, prurigo, aftoza recidivantă).
Sistem vascular	- sarcom Kaposi cu diverse localizări, de suprafaţă sau sistemice; - angiomatoza bacilar.

În stadiul de SIDA, infecţiile oportuniste se pot dezvolta pe baza unei palete de agenţi patogeni.

Tabel 11.6. *Agenţi patogeni implicaţi în etiologia infecţiilor oportuniste în SIDA*

Agent patogen	Localizarea infecţiei
Virusuri	
- citomegal	- SNC, plămân, retină, tub digestiv, piele şi mucoase;
- herpetice	- piele şi mucoase
- papiloma	- SNC, piele şi mucoase
- papova	
Bacterii	
- mycobacterii atipice, BK, salmonelle	- predominant pulmonar - digestiv cu potenţial septicemic
Fungi	
- Candida	- digestive, respiratorii, SNC, sistemice
- Criptococcus	- SNC, respiratorii
- Histoplasma	- diseminat
- Aspergillus	- respiratorii, diseminate
Protozoare	
- Pn. jiroveci	- pulmonar
- Toxoplasma gondii	- SNC, retină, plămân, septicemie - respiratorii
- Criptosporidium	- digestive
- Isospora belii	

La copii sub vârsta de 13 ani evoluţia infecţiei cu HIV are unele particularităţi: este mai rapidă (evoluând până la SIDA în 2-4 ani), în special, în cazurile cu transmitere perinatală şi când infecţia este contactată sub 7 ani. În stadiul de infecţie cronică simptomatică, pe lângă infecţiile oportuniste sunt unele *manifestări sugestive*, caracteristice pentru copii:

- parotidita epidemică bilaterală;
- pneumonie limfatică interstiţială primară (posibil determinate de virusul Ebstein Barr);
- întârzierea dezvoltării staturo-ponderale;
- hepato şi splenomegalie, uneori în asociere cu limfadenopatie;
- simptome neurologice: deficite motorii, ataxie etc., prezente mai des ca la adulţi;
- neuropatii cronice;
- miocardopatii cronice.

O altă trăsătură caracteristică este raritatea tumorilor maligne (sarcom Kaposi) şi faptul că infecţiile oportuniste sunt rar recidivante - de regulă se produc cu germeni de spital, multiplu rezistenţi la antibiotice.

Diagnostic. Diagnosticul infecţiei cu HIV se realizează pe date epidemiologice, clinice şi de laborator.

Datele epidemiologice sugestive pentru această infecţie sunt: persoane, în special copii instituţionalizaţi (cămin, leagăn); copii la care unul din părinţi este seropozitiv; dintre adulţi au risc crescut homosexualii, toxicomanii, persoanele cu viaţă sexuală dezordonată sau prezentă în anamneza a unei transfuzii realizată în perioada anilor'80, cu sânge necontrolat serologic.

Datele clinice cuprind manifestările clinice sugestive sau definitorii pentru infecţie, atât la copii, cât şi la adulţi.

Boala acută (primoinfecţia) - stadiul corespunzător primelor săptămâni de boală (2-4 săptămâni), stadiu ascociat cu încărcătura virală înaltă şi răspuns imunologic intens.

Sindromul retroviral acut se manifestă în 50-75 % din cazuri ca un sindrom mononucleozic - descris pentru prima dată în 1985 (Cooper şi colab.), la homosexuali HIV-pozitiv, dar şi la pacienţii infectaţi parenteral şi cadre medicale infectate profesional. Prezenţa acestui sindrom nu este obligatorie; studiile arată că se evidenţiază la 55% din homosexuali, frecvent la cei infectaţi pe cale sexuala şi mai rar la cei cu administrare de droguri.

Debutul clinic se instalează la 1-6 săptămâni de la infectare şi are simptomatologie variată: febră, transpiraţii, cefalee, mialgii, greaţă, diaree, faringită, meningism (tabel 11.7.)

Tabel 11.7. *Simptomele sindromului retroviral acut*

▪ febra	96 %
▪ adenopatie	74 %
▪ faringita	70 %
▪ rush	70 %
▪ mialgii/ artraligii	54 %
▪ trombocitopenie	45 %
▪ leucopenie	38 %
▪ diaree	32 %
▪ cefalee	32 %
▪ greata, varsaturi	27 %
▪ hipertransaminazemie	21 %
▪ hepatomegalie	14 %
▪ tuse	12 %
▪ nefropatie	6 %
▪ encefalopatie	6 %

(Niu MT, Stein DS, Schnittman SM- Inf. Diseases 1993, 1490- 150- Primary immunodeficiency virus type 1 infection – Review of pathogenesis and earth treatment intervention in human and animal in retroviruses infection).

Două treimi din pacienţi au exantem maculo-papulos sau urticarian. Un număr mai mic au fenomene neurologice: meningită cu lichid clar, polineuropatie

periferică, sindrom Guillam-Barrė.

Examenul clinic obiectiv reliefează adenopatie occipitală, axilară, cervicală şi uneori hepatosplenomegalie, leziuni ulcerative, orale, candidoza oro-faringiană. Mult mai rar apar în acest stadiu: infecţii oportuniste (pneumonie cu Pn. jirovecii, meningita criptocozică) din cauza imunodepresiei severe şi scădere importantă de CD_4.

Examenele paraclinice evidenţiază: limfopenie, scădere de CD4 şi CD8, cu raport CD_4/CD_8 normal, după care numărul limfocitelor CD_4 şi CD_8 începe să crească, dar raportul se inversează şi de regulă aşa rămâne. La 75 % din pacienţi se izolează antigenul p 24 în ser şi LCR (persistă cateva săptămani pană la câteva luni).

Markerul impotant este încărcătura virală, de obicei mare (10^5-10^6 copii/ml). Evidenţierea Ac specifici (1 test ELISA şi 2 Western Bloot) se fac după 2-6 săptămâni de la debutul clinic.

Diagnostic diferenţial: sindrom mononucleozic de altă etiologie virală (gripă, hepatită, rujeolă, hepex simplex, citomegalovirus).

Infecţia cronică (limfoadenopatie persistentă generalizată) definită ca prezenţa adenopatiei la cel puţin 2 grupe ganglionare extrainghinale pentru cel puţin 3-6 luni (fără o explicaţie clinică). Apare la 50- 70% din pacienţi şi interesează în special ganglionii submaxilari, occipitali, cervicali, axilari epitrohleani. În acest stadiu, limfoadenopatia se poate asocia şi cu infecţia cu mycobcterii, sarcom Kaposi sau boala Castelman multicentrică (proces angioproliferativ la nivelul ganglionilor limfatici, dar şi ficat, splină - se dezvoltă, în special, în prezenţa unui Kaposi – sarcom asociat cu infecţie herpetică tip 8; diagnosticul se pune numai prin biopsie ganglionară).

Infecţiile oportuniste care caracterizează stadiul de SIDA, al imunodepresiei. Tabloul clinic al infecţiei cu HIV trebuie să cuprindă în prezent alte două manifestări importante: *sindromul lipodistrofic* urmare a terapiei HAART, în special a inhibitorilor de protează; *sindromul de reconstrucţie imună* (IRIS - Immun Reconstruction Inflamatory Syndrome) care apare după administrarea HAART în special regimurile ce conţin inhibitori de protează. Consecinţa terapiei este scăderea viremiei plasmatice şi creşterea CD_4, modificări ce paradoxal favorizează apariţia unor infecţii oportuniste. În etiologia acestui sindrom există încă multe necunoscute.

Boala constituţională. Mulţi pacienţi prezintă înaintea infecţiilor oportuniste, simptome ca: fatigabilitate, stare subfebrilă, transpiraţii. Scăderea ponderală are peste 10 % din greutate, apare în stadiile avansate. Febra de peste 2 săptămâni orientează spre SIDA.

Anxietatea, depresia, sunt simptome ce pot apare**.** Dezordinile afective sunt descrise în special la consumatorii de droguri.

Se descrie "slim syndrome" care asociază febra, transpiraţii, diaree, scădere ponderală.

Manifestări pulmonare în HIV. Complicaţiile respiratorii rămân cea mai frecventă cauză de mortalitate şi morbiditate în HIV, chiar după introducerea regimurilor ARV asociate în 1996; continuă să reprezinte cauza cea mai frecventă

de prezentare în UPU, la persoane încă nediagnosticate.

În HIV, disfuncţia respiratorie de cauză infecţioasă (bronşite, pneumonii), este de 2 ori mai frecventă decât în cazul pacienţilor non-HIV. După introducerea profilaxiei cu trimetoprim/sulfametaxazol pentru Pn. Jiroveci şi cu macrolide pentru Mycobacterium avium numărul cazurilor cu interesare pulmonară importantă a scăzut. Incidenţa infecţiei cu BK depinde de aria geografică - de exemplu, în USA apare la persoane venite din Africa subSahariană, Caraibe; în România incidenţa este crescută. Suspiciunea unei infecţii cu BK apare in următoarele circumstanţe:

- tablou clinic şi radiologic sugestiv;
- context epidemiologic(contact cu zone endemice);
- reacţie la tuberculină pozitivă impune izolarea pacientului respectiv.

Agenţii infecţioşi care pot determina afectare pulmonară sunt numeroşi iar terapia etiologică trebuie să fie corespunzătoare (tabel 11.8).

Manifestări gastrointestinale şi hepatobiliare în HIV. Apariţia acestor manifestări depinde atât de capacitatea de apărare a gazdei dar şi de expunerea la unii agenţi patogeni. În stadiile avansate ale bolii, simptomatologia digestivă este legată de candidoze esofagiene, biliare, colite criptococozice sau determinate de CMV; în stadiile precoce afectarea digestivă este legată de infecţia cu virusul hepatitic B, C sau unele reacţii adverse ale terapiei etiologice. Interesarea esofagului este prezentă la 1/3 din persoanele infectate şi se manifestă prin disfagie, odinofagie. Agenţii infecţioşi implicaţi sunt: Candida spp, virusuri (herpes simplex, cytomegalovirus, virusul varicelo-zosterian) şi mult mai rar Mycobacterium tuberculosis, Pn. Jiroveci, Histoplasma capsulatum. Esofagitele pot apare prin inducţie medicamentoasă sau reflux gastro- esofagian.

Afectarea gastrică şi gastroduodenală este legată mai puţin de gradul de imunodepresie şi mai mult de dezvoltare de sarcom Kaposi sau gastrită dată de CMV. Infecţia cu Helicobacter pylori poate fi cauza unei boli ulceroase. Se apreciază ca infecţia cu Helicobacter pylori are o incidenţa de aproximativ 5% la pacienţii cu HIV, mai joasă decât în populaţia generală.

Vezica biliară şi căile biliare pot fi afectate ca şi la pacienţii non-HIV: colecistite, calculoase, necalculoase, colangite apărute, în special, în stadii avansate de boală. Ficatul în HIV poate fi afectat de cauze infecţioase sau neinfecţioase (tabel 11.8). Aproximativ 20% din pacienţi au infecţie cu virus hepatitic B (faţă de 5% în populaţia generală). Deşi iniţial s-a considerat că afectarea hepatică B în HIV este mai puţin zgomotoasă din cauza imunodepresiei, studiile ulterioare au demonstrat că riscul de mortalitate prin boala gravă de ficat este de 19 ori mai mare în HIV faţă de populaţia HVB non-HIV. Virusul hepatitic C are o incidenţă la aceşti pacienţi de 60-95%; transmiterea pe cale sexuală este minimă, dominanta fiind transmiterea parenterală.

Pot fi posibile şi alte interesări ale ficatului de etiologie infecţioasă: virusul citomegal Epstein Barr, herpes simplex, Mycobacterium avium, M. tuberculosis (5-10%), C. albicans, Histoplasma capsulatum, Coccidoides immitis. P. jiroveci, Bartonella henselae, sau de etiologie neinfecţioasă: sarcom Kaposi, limfom non-Hodgkin şi hepatocarcinom după infecţia cu virusul hepatitic B şi C - aflat în prezent în incidenţa crescătoare.

Tabel 11.8. *Etiologia afectării pulmonare în HIV*

Etiologie frecventă	
● Bacterii	- fără microorganism identificat, cu răspuns la antibioterapie - *Streptococcus pneumoniae* - *Haemophilus influenzae*
● Micobacterii	-*Micobacterium tuberculosis*
●Fungi	- *Pneumocistis jiroveci*
Etiologie rară	
● Bacterii	- *Pseudomonas aeruginosa* - *Stphylococcus aureus* - *Enterobacteriaceae* - *Legionella spp* - *Nocardia spp* - *Rhodococcus spp*
● Micobacterii	- *M. Kansasi* - *M. avium*
● Fungi	- *Cryptococcus neoformans* - *Histoplasma capsulatum* - *Coccidoides spp* - *Aspergillus spp* - *Blastomyces dermatidis*
● Virusuri	- virusul gripal - *Citomegalus virus* - *Herpes simplex virus* - Adenovirusuri - v. sinciţial respirator - v. paragripal
●Paraziţi	- *Toxoplasma gondii* - *Strongyloides stercoralis* - *Microsporidia spp.* - *Cryptosporidium parvum*
Cauze neinfecţioase	- sarcom Kaposi - limfom non- Hodgkin - cancer pulmonar - hipertensiune pulmonară primară - insuficienţa cardiacă congestivă - pneumonie interstiţială limfocitară - emfizem - hipersensibilitate la abacavir

Se descriu cazuri de hepatotoxicitate după administrarea terapiei ARV - în special după INNRT, tipranvir, concretizate in hipertransaminazemie. Diagnosticul este evidenţiat în etapele de monitorizare a pacientului şi impune schimbarea schemei de ARV.

Afectarea pancreasului poate fi legată de abuzul de alcool, hiperlipidemie sau de administrarea unor medicamente (didanozină).

Afectarea intestinului subţire şi a colonului evidenţiată clinic prin dureri abdominale, diaree, greaţă, meteorism, ar putea fi însumată într-un proces de panenterita. Etiologia poate fi infecţioasă: Salmonella spp., Shigella, Camphylobacter jejuni. E. coli enterotoxigena, Listeria monocitogenes, paraziţi (Criptosporidium, Microsporidium spp. Giardia lamblia, Entamoeba histolytica), cytomegalovirus, calicivirusuri.

Se apreciază că 20-50 % din pacienţi au o diaree cronică explicată printr-o enteropatie asociată HIV, ce duce la malabsorbţie, diaree, scădere ponderală.

Tabel 11.9. *Cauzele afectării hepatice in HIV*

●Virusuri	- *v. hepatitic A* - *v. hepatitic B* - *v. hepatitic C* - *v. hepatitic D* - *v. hepatitic E* - *v. Epstein- Barr* - *Cytomegalovirus* - *Herpes simplex* - *Adenovirusuri* - *Varicella zoster*
● Fungi	- *Histoplasma capsulatum* - *Cryptococcus neoformans* - *Coccidoides immitis* - *Candida albicans* - *Pneumocystis jiroveci*
● Protozoare	- *Toxoplasma gondii* - *Cryptosporidium parvum* - *Microsporidia spp.*
● Bacterii	- *Mycobacterium tuberculosis* - *M. avium complex* - *Bartonella henselae*
● Afecţiuni maligne	- sarcom Kaposi - limfom non-Hodgkin - carcinom hepatocelular
● Medicamente	- zidovudina - didanozina - nevirapin - ritonavir - fluconazol - macrolide - izoniazina - rifampicina - trimetoprim sulfametoxazol

Boli neurologice în HIV. În era pre-HAART 10% din pacienţii diagnosticaţi HIV pozitiv se prezentau datorită fenomenelor neurologice şi 30-50% dezvoltau

complicaţii neurologice.

După instituirea HAART, cazurile de demenţă asociată HIV au scăzut, dar au devenit frecvente cazurile cu interesarea sistemului nervos periferic datorate administrării medicaţiei ARV.

Interesarea meningiană poate apare din faza de infecţie acută ca meningita cu lichid cefalorahidian clar sau mai târziu: meningita sifilitică, meningita criptococozică (cea mai frecventă infecţie oportunistă ce afectează meningele).

Afectarea neurocognitivă asociată HIV, cea mai frecventă complicaţie a SNC (15%), poate determina prezentarea la medic în 3-10% din cazuri. Clinic cuprinde modificări: cognitive (scăderea capacităţii de concentrare, amnezie), comportamentale (apatie, tendinţă la izolare) şi motorii (modificări în coordonarea mişcărilor, scăderea forţei musculare).

Sistemul nervos central este afectat în multe situaţii, ce pot fi diagnosticate în principal prin examene imagistice:

- encefalita toxoplasmozică - în SUA, unde T.gondii este prezentă la 30% din pacienţi, 3-10 % sunt diagnosticaţi cu encefalite cu LCR clar şi de regulă sub 200 elemente/mm^3 cu predominanţa limfocitelor (90% din cazuri);
- limfom cerebral-frecvent în era pre-HAART;
- leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML) prezenţa la aproximativ 5% din pacienţi, este determinată de un polyomavirus JCV (după numele pacientului la care a fost descoperit);
- care poate fi prezent la 90% din indivizii sănătoşi; este cantonat în rinichi, fără a da modificări clinice, în timp ce la imunodeprimaţi determină ataxie, hemipareză, monopareză, modificări de vedere, manifestări de focar, ce se datoresc demielinizării oligodentrocitelor;
- leucoencefalopatia multifocală progresivă inflamatorie, ce apare după instituirea HAART, în cursul procesului de reconstructie imună în contextual creşterii CD4 şi se manifestă ca o inflamaţie a SNC, cu prognostic în general favorabil;
- encefalita determinată de CMV,apare ca o encefalită necrotică sau o ventriculoencefalită, la CD4 < 50/mm^3 şi se manifestă ca o demenţă gravă, frecvent cu debut acut.

Afectarea măduvei spinării printr-o mielopatie vertebrală s-a evidenţiat la decedaţi (17-46%) şi clinic se caracterizează prin tulburări senzoriale, oboseală musculară.

Afectarea sistemului nervos periferic în cursul HIV se concretizează în neuropatii periferice determinate de inflamaţie cronică cu demielinizare. Clinic apar: tulburări senzoriale, sindrom Guillan-Barrė; simptomele pot fi accentuate în cursul reconstrucţiei imune şi în perioada de seroconversie.

S-a descris şi neuropatie asociată cu infiltrat limfocitar care clinic se manifestă ca un sindrom Sjőgren şi de regulă anunţă debutul unui limfom cu celule B. La nivelul sistemului muscular poate fi prezentă miopatie mai frecventă la cei care

primesc Zidovudină (17%).

Manifestări cardiace în HIV: sunt legate de infecţia HIV şi de efectul toxic al antiretroviralelor.

Afectarea cardiacă la pacienţii HIV poate interesa:

Pericardul:

- epaşament pericaridic;
- pericardite (virale, bacteriene, fungice);
- neoplazii (sarcom Kaposi, limfom).

Miocardul:

- cardiomiopatie dilatativă;
- miocardite acute şi cronice;
- neoplazii (sarcom Kaposi, limfom).

Endocardul:

- endocardite infecţioase (bacteriene, fungice);
- endocardite neinfecţioase.

Boli vasculare:

- aterosclerozǎ;
- vasculite, perivasculite.

Clinic, se descrie *insuficienţă cardiacă congestivă* frecventă în cadrul miocardiopatiei dilatative HIV, care determină dilatare şi scăderea contractilităţii cardiace (Dakin, 2006). Virusul poate afecta direct celula cardiacă prin intermediul GL 120 dar şi prin apoptoza mediată de citochine; se discută şi de o afectare autoimună prin anticorpii ce apar în cursul diverselor infecţii oportuniste (Fiala, 2004).

Studii recente (Pruznak, 2008) ridică ipoteza afectării cardiace prin reacţie toxică directă în contextul toxicităţii mitocondriale induse de ARV. Diagnosticul se pune clinic (dispnee de efort, tuse cardiacă, cianoza periferică) şi paraclinic (EKG, echocardiografie).

Boala cardiacă coronariană prezentă la aproximativ 25% din pacienţi (Law, 2006) se află în scădere uşoară ca incidenţă datorită recunoaşterii efectului terapiei ARV ca factor de risc în acest sens şi monitorizarea sa. Studiile efectuate pe pacienţi peste 45 ani cu risc (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie) au subliniat rolul unor ARV în dezvoltarea infarctului miocardic, de exemplu inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază: abacavir, didanozină (Sabin, 2008).

Tehnica de prevenire a bolii coronariene este aceeaşi ca la pacienţii non-HIV (Smith, 2006, Graham, 2007) şi ghidul EACS (Lundgren, 2008**)** (tabel 11.10).

Aritmii cardiace pot apare după administrare de efavirenz, methadonă, fapt concretizat în modificări pe EKG. Tulburări de ritm se pot dezvolta în contextul cardiomiopatiei dilatative.

Valvulopatiile apar în contextul unor endocardite infecţioase, care sunt diagnosticate predominant la utilizatorii de droguri (40%). Agenţii infecţiosi cel mai des implicaţi sunt Staphylococcus aureus, Steptococcus pneumoniae, dar şi fungi (Aspergillus fumigatus, Candida spp.); în cazul acestora din urmă, prognosticul este

rezervat. Profilaxia cu antibiotice a endocarditelor nu este indicată la pacienţii HIV.

Tabel 11. 10. *Prevenţia bolii coronariene*

Prevenţia bolii coronariene	• **STOP FUMATULUI** • alimentaţie raţională; • normalizarea lipidelor plasmatice ► LDL colesterol: - risc redus - (0-1) < 160 mg - risc intermediar (2 şi peste) < 130 mg % - risc mare <100 mg % ► HDL colesterol > 35 mg% ► trigliceride < 200 mg % • glicemie normală; • reducerea consumului de alcool; • efort fizic corespunzător (1-2 ore/săptămână); • greutate normală; • corectarea hipertensiunii arteriale.

Pericardita se va manifestă fie ca epaşament pleural (11%) ce evoluează acut sau cronic fie ca pericardite infecţioase (virale, bacteriene, inclusiv tuberculoase).

Manifestări renale în HIV. Insuficienţa renală este de două ori mai frecventă la pacienţii cu HIV, strâns legată şi de apariţia diabetului zaharat sau a altor tulburări metabolice.

Nefropatia asociată HIV se manifestă clinic astfel:

- sindrom nefrotic cu pierdere de proteine;
- sindrom nefrotic acut (cu acantocite prezente);
- glomerulonefrită rapid progresivă;
- proteinurie asimptomatică;
- hematurie;
- glomerulonefrită cronică.

Nefropatia asociată HIV se caracterizează prin pierdere rapidă a funcţiei renale; prezenţa ei predominant la afro-americani subliniază importanţa factorului genetic.

De regulă se asociază cu încărcătura virală mare şi CD4 < 100/mm^3. Manifestarea clinică cea mai importantă este proteinuria (3,5 g/zi), dar progresiv poate conduce la dializă în mai puţin de 10 luni. Mortalitatea prin afectare renală a rămas importantă (30%) chiar după instituirea terapiei HAART.

Glomerulonefritele postinfecţioase sunt date de virusuri (CMV, virusul Epstein-Barr, virusul varicelo-zosterian, adenovirusuri) sau bacterii (stafilococi, penumococi, legionella). În particular, glomerulonefrita membranoasă se asociază frecvent cu cancere, hepatita B si C.

Necroza tubulară şi *insuficienţa renală acută* pot apare dupa utilizarea unor medicamente ca ganciclovir, aminoglicozide, pentamidina. Antiretrovirale: tenofovir, didanozina, stavudina, lamivudina pot duce la disfuncţie renală; abacavirul poate fi autorul unei nefrite interstiţiale alergică prin reacţie de hipersensibilitate.

Diagnosticul de laborator

Teste orientative:

- teste hematologice, ce indică leucopenie sub 4000/mm^3 şi limfopenie sub 1500/mm^3, uneori însoţite de anemie şi trombocitopenie;

Teste specifice:

- detectarea anticorpilor specifici anti HIV, se poate realiza prin mai multe metode: imunofluorescenţa indirectă, latexaglutinare; în prezent se folosesc două teste care şi-au dovedit eficacitatea: ELISA şi Western- blot.

Testul ELISA (Enzime Linked Imuno-Sorbent Assay) foloseşte antigene proprii învelişului viral (test de generatia I) sau a nucleocapsulei (test de generaţia a II-a), obţinute prin recombinare genetică. Rezultatul are valoare calitativă, pronunţându-se prin „negativ" sau „pozitiv". Acest test este folosit pentru o prima etapă în depistare şi ulterior trebuie confirmat prin Western-blot pentru că:

- poate da rezultate fals pozitive (sub 5% din cazuri) prin contaminare cu auto-anticorpi (în boala Hodgkin, politransfuzie); la nou-născuţi şi copii până la vârsta de 18 luni, datorita transferului transplacentar de anticorpi de la mama, de tip Ig G;
- poate da rezultate fals negative, fie datorită unei perioade de absenţă a anticorpilor, fie dispariţiei lor; de aceea se recomandă ca testul să se repete după 3 luni, dacă persistă prezumţia clinico-epidemiologică pentru infecţia HIV.

Se apreciază că titrul anticorpilor este mai mic la copil faţă de adult.

Testul Western-blot este efectuat pentru a confirma 1-2 teste ELISA pozitive, este mult mai fidel, evidenţiind prezentă de anticorpi specifici faţă de anumite componente virale: glicoproteine, proteine virale.

Alte investigaţii:

- detectarea virusului sau a componentelor sale (proteinele genomice); testele se folosesc în faza de contagiozitate, înainte de seroconversie (în primele 2-4 luni de la contactul infectant) şi la nou-născuţi la care testele serologice pentru evidenţierea anticorpilor pot da rezultate fals pozitive datorită anticorpilor primiţi transplacentar;
- cultivarea virusului pe culturi celulare umane (limfocite provenind de la indivizi sănătoşi); după o perioadă de incubaţie de 4-6 săptămâni, virusul este identificat prin evidenţierea antigenului p 24;
- metoda ELISA-sandwich, pentru detectarea unor antigene virale p 24 pentru HIV_1 şi p 25 pentru HIV_2. Sunt pozitive în prima fază a infecţiei în proporţie de 75%, apoi proporţia scade la 20% prin formarea complexelor antigen-anticorp şi ulterior apare o creştere (70-80%) în

ultima fază, datorită epuizării anticorpilor;
- tehnici de amplificare genetică a unor gene virale sau a lanţului întreg de ARN sau de AND proviral prin hibridare genică sau PCR (Protein Chain Reaction).

Pentru aceste tehnici este necesar consimţământul pacientului; în unele situaţii devin obligatorii:

- gravide;
- indivizi plecaţi în zone cu risc endemic;
- pacienţi cu multipli parteneri sexuali;
- homosexuali;
- toxicomani;
- copii institutionalizaţi, la care există manifestări clinice sugestive sau definitorii de infecţie.

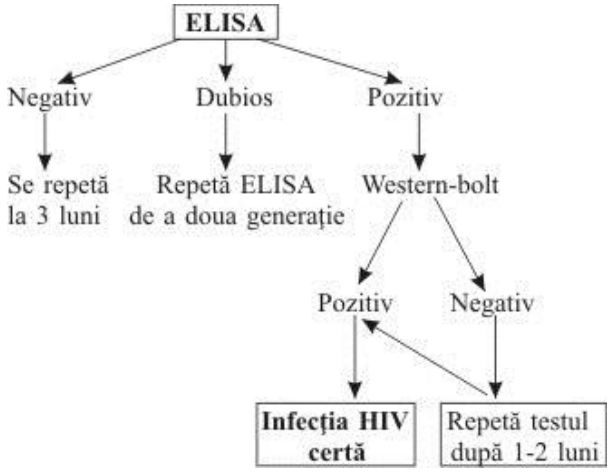


Fig. 11.2. Algoritm de diagnostic al infecţiei HIV

În afara acestor investigaţii de laborator, pentru a urmări eficacitatea terapiei antiretrovirale, se determină o serie de markeri:

Markeri imunologici:

- limfocitele totale (N:1200-3500/mm^3); T4: 30-55% din limfocitele totale (500-1500/mm^3); T8:20-40% din limfocitele totale (300-1000/mm^3); raportul T4/T8 (N: 1/2);
- T_4 este marker incomplet, cu variaţii mari în funcţie de vârstă, rasă;
- β_2–microglobulina, proteina care apare la suprafaţa celulelor nucleate activate (N: sânge sub 2,4 mg/l, iar la copii 4-5 mg/l; în urină sub 0,25 mg/l); o valoare peste 7 mg/l indică stadiul de SIDA.
- neopterina, metabolit de guanozin trifosfat produs de macrofagele activate. Este marker tumoral nespecific (N: ser sub 25 mmol/l).

Markeri virali:

- antigenul p24 poate fi detectat în ser şi creşterea sa indică evoluţie nefavorabilă sub terapie; se determină prin EIA (Enzime Immuno Assay) sau ICD – HIV p 24 (Immune Complex Dissociated);
- cultura virusului, metodă laborioasă, scumpă şi greu de realizat deoarece viremia este scăzută în sânge;
- cuantificarea ARN viral prin PCR şi metode de recombinare genetică, metode deosebit de sensibile care măsoară ARN-ul în interiorul particulei virale;
- determinarea rezistenţei virale prin două categorii de metode: fenotiparea, metodă directă care identifică rezistenţa la un anumit drog pe culturi virale şi genotiparea,metodă indirectă care evidenţiază mutaţiile genice responsabile de apariţia rezistenţei.

Clasificare

Categoriile clinice ale infecţiei HIV la copilul sub 13 ani

Categoria N: fără semne şi simptome.

Copii fără semne sau simptome sau care au doar una din manifestările enumerate în categoria A.

Categoria A: cu simptome uşoare.

Copii cu două sau mai multe manifestări dintre cele de mai jos şi fără nici una din manifestările din categoria B şi C.

- Limfadenopatie
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Dermita
- Paroditita
- Infecţie respiratorie superioară recurentă sau persistentă, sinuzită sau otita medie.

Categoria B: cu simptomatologie moderată.

Copiii care au manifestări compatibile cu infecţia HIV, dar care nu aparţin categoriilor A sau C. Numărul acestora nu este limitat şi include între altele următoarele:

- Anemie (8 g/dl), neutropenie (< 1000/mmc) sau trombocitopenie (<100.000/mmc), care persistă peste 30 zile;
- Menigite, pneumonie sau septicemie (episod unic);
- Candidoza orofaringiană persistentă (< 2 luni) la copii peste 6 luni;
- Cardiomiopatie;
- Infecţie cu CMV cu debut înainte de 1 lună;
- Diaree recurentă sau cronică;
- Hepatita;
- Stomatita cu virus herpes simplex (HSV) recurentă (< 2 episoade/an);
- Bronşită, pneumonie sau esofagită cu HSV cu debut sub vârsta de 1 lună;
- Herpes zoster, cel puţin două episoade distincte sau afectând mai

mult de un dermatom;
- Leiomiosarcom;
- Pneumonie limfoidă interstiţială sau hiperplazie pulmonară limfoidă;
- Nefropatie;
- Nocardioză;
- Febră persistentă peste 1 lună;
- Toxoplasmoza cu debut înaintea vârstei de 1 lună;
- Varicela diseminată.

Categoria C - cu simptomatologie severă (SIDA)
- Copii care au oricare din manifestările enumerate în definiţia SIDA din 1987;
- Infecţii bacteriene multiple sau recurente;
- Candidoza esofagiană sau pulmonară;
- Coccidoidomicoza diseminată;
- Criptosporidioza sau isosporidioza cu diaree peste 1 lună;
- Infecţia cu cytomegalovirus;
- Encefalopatie;
- Infecţie herpetică care determină ulcer cutaneo-mucos care persistă peste 1 lună, sau bronşite, pneumonii, esofagită;
- Histoplasmoza diseminată;
- Sarcom Kaposi;
- Limfom Burkitt sau alte forme;
- Tuberculoza diseminată sau extrapulmonară;
- Infecţii cu alte specii de mycobacterii (MAC sau kansasii);
- Pneumonia cu Pneumocystis carinii;
- Leucoencefalopatia multifocală progresivă;
- Septicemia salmonelozică (netifoidică) recurentă;
- Toxoplasmoza cerebrală cu debut la vârsta de 1 lună. Sindrom caşectizant (Wasting sindrom).

Tabel 11.11. *Clasificarea infecţiei HIV pediatrice* (CDC- Atlanta, 1994)

Categorie imunologică	**Categorii clinice**			
	N Fără semne sau simptome	A Semne sau simptome uşoare	B Semne sau simptome moderate	C Semne sau simptome severe
Fără dovezi de supresie imunologică	N1	A1	B1	C1
Supresie imunologică moderată	N2	A2	B2	C2
Supresie imunologică	N3	A3	B3	C3

Tabel 11.12. *Categoriile imunologice bazate pe numărul de limfocite CD4 si procentul acestora din totalul limfocitelor* (CDC Atlanta, 1994)

Categorii imunologice	**Vârsta copilului**					
	Sub 12 luni		**1-5 ani**		**6-12 ani**	
	CD4	**%**	**CD4**	**%**	**CD4**	**%**
Fără dovezi de supresie imunologică	≥1500	≥25	≥750	≥25	≥500	≥25
Supresie imunologică moderată	750-1499	15-24	500-749	15-24	200 - 499	15-24
Supresie imunologică severă	<750	< 15	<500	<15	<200	<15

Tabel 11.13. *Categoriile clinice de infecţie HIV la adulţi* (CDC-Atlanta, 1993)

Nivel CD4	**A**	**B**	**C**
> 500 celule/ mmc	A1	B1	C1
200- 499 celule / mmc	A2	B2	C2
< 200 celule / mmc	A3	B3	C3

Categoria A:

- Infecţie HIV asimptomatică;
- Limfadenopatie generalizată persistentă;
- Sindrom retroviral acut;

Categoria B:

- Angiomatoza bacilară;
- Candidoza orală sau vaginală recurentă;
- Displazie cervicală;
- Simptome constituţionale (febră sau diaree peste 1 lună);
- Leucoplazia păroasă a limbii;
- Herpes zoster;
- Purpura trombocitopenică idiopatică;
- Listerioza;
- Boala inflamatorie pelvină;
- Neuropatie periferică.

Categoria C (SIDA):

- CD4 < 200 celule / mmc.;
- Candidoza pulmonară sau esofagiană;
- Cancer cervical;
- Coccidoidomicoza.
- Cryptococoza extrapulmonară.
- CMV;
- Encefalopatie HIV;
- Herpes simplex cronic (> 1 lună) sau esofagită cu HSV;

- Histoplasmoză;
- Sarcom Kaposi;
- Limfom;
- Infecţii cu M. tuberculosis;
- Infecţii cu micobacterii atipice (MAC, kansasii);
- Pneumonie cu Pneumocystis jiroveci;
- Pneumonii recurente;
- Leucoencefalopatia multifocală progresivă;
- Salmoneloze;
- Criptosporidioză;
- Toxoplasmoza;
- Wasting sindrom.

Evoluţie şi pronostic. Clasic infecţia cu HIV evoluează la 60-70% din pacienţi astfel:

- momentul infectant;
- sindromul retroviral avut după 2-3 săptămâni de la momentul infectant şi durează 2-3 săptămâni;
- perioada de sănătate aparentă. Tot acum se produce seroconversia (apar Ac specifici) şi reacţiile serologice se pozitivează şi durează 2-4 săptămâni;
- infecţia cronică asimptomatică, durează 7-10 ani (media 8 ani);
- stadiul SIDA (1-3 ani);
- deces.

Există şi alte posibiliăţi de progresie legate de virulenţa infecţiei şi reactivitatea organismului ca şi de interrelaţia lor:

- progresia rapidă (5-20%) care ajunge la SIDA în 4-6 ani de la primoinfecţie;
- progresia lentă (5-15 %) - există pacienţi care sunt asimptomatici o perioadă lungă, aproximativ 7 ani de regulă cu nivel CD4 > 500/mm^3 şi necesită terapie ARV târziu;
- non-progresie de termen lung (1-5%), pacienţi asimptomatici până la 12-20 ani, echilibraţi imunologic şi virusologic, având CD_4 la valori mari şi viremie mică o perioadă lungă de timp.

Tratament. Terapia infecţiei cu HIV are 2 laturi importante:

- Tratamentul antiretroviral.
- Tratamentul infectiilor oportuniste.

Tratamentul antiretroviral urmăreşte:

- controlul replicării virale;
- menţinerea funcţiilor sistemului imun;
- prevenirea progresiei bolii;
- creşterea speranţei de viaţă.

Agenţii antiretrovirali se adresează de regulă factorilor enzimatici dar şi

blocării pătrunderii virusului în celulă. Conform indicaţiilor din ghiduri în funcţie de statusul imunologic al pacientului (numărul CD4) şi virusologic (încărcătura virală) se folosesc combinaţii cu reprezentanţi ai mai multor clase în aşa numită tehnică HAART (Highly Activity Antiretroviral Treatment).

Inhibitori nucleozidici de reverstrancriptază (INRT) necesită activare intracelulară şi prin analogie structurală sunt încorporaţi la nivelul ADN proviral, rezultând o formă nefuncţională de ADN. Se împart în 2 categorii: analogi timidinici (3TC, FTC) şi analogi citidinici. Utilizaţi în monoterapie pot duce la o scădere rapidă a încărcăturii virale dar, pot apare tulpini rezistente prin mutaţii genice la nivelul reverstranscriptazei. Rezistenţa încrucişată este importantă pentru INRT. Utilizarea lor pe termen lung duce la mielotoxicitate (în special anemie), acidoza lactică, polineuropatii, pancreatită (legată de toxicitatea mitocondrială).

- Abacavir (ABC, Ziagen);
- Didanozina (ddl, VIDEX);
- Stavudina (D4 T, ZERIT);
- Zidovudina (AZT, RETROVIR);
- Lamivudina (3 TC, EPIVIR);
- Emtricitabina (FTC, EMTRIVA);
- Tenofovir (TDF, VIREAD).

Inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază. Inhibitorii non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) acţionează prin legare directă, necompetitivă la nivelul ADN proviral; sunt extrem de activi în diverse combinaţii HAART, dar dezvoltă rapid rezistenţă încrucişată pentru toţi membrii grupului.

- Efavirenz (EFV, STOCRIN);
- Nevirapin (NVP, VIRAMUN);
- Etravirina (ETV, INTELENCE);
- Rilpivirina (studiu de faza III).

Inhibitori de protează inhibă enzima protează ce asigură clivarea particulelor proteice ce vor forma virionul. Apariţia lor în 1995 au revoluţionat terapia HIV.

Se utilizează în diverse combinaţii terapeutice, cu eficacitate bună imunologică şi virusologică. Rezistenţa se dezvoltă în timp. Reacţiile adverse sunt legate în special de perturbări ale metabolismului lipidic (lipodistrofia şi lipoatrofia).

- Atazanavir (ATV, REYATAZ);
- Fosamprenavir (FPV, TELZIR);
- Indinavir (IDV, CRIXIVAN);
- Lopinavir (LOP/ RTV, KALETRA);
- Nelfinavir (NFV, VIRACEPT);
- Ritonavir (RTV, NORVIR);
- Saquinavir (SQV, INVIRAZE);
- Darunavir (DRV, PREZISTA);
- Tipranavir (TPV, APTIVUS).

Inhibitori de fuziune, clasă nouă ce blochează intrarea virusului în celulă la

nivelul fuziunii. prin legare de gp 41. Se administrează parenteral subcutan, de două ori pe zi. Principalele efecte nedorite sunt legate de modul de administrare şi modificările ce apar în timp la locul de inoculare.

– Enfuvirtide (T 20, Fuzeon).

Inhibitorii de integrază. Integraza este enzima care asigură introducerea "integrarea" ADN viral în ADN-ul gazdă. Blocarea sa determină apariţia de complexe circulare HIV ADN care vor muri. Sunt droguri metabolizate de Cy P450. Pot avea reacţii adverse în prezenţa altor ARV. Dezvoltă relativ uşor rezistenţă.

– Raltegravir (RAL, ISENTRESS);
– Elvitegravir (EVG).

Inhibitori de CCR5 blochează acest coreceptor ce favorizează pătrunderea în celulă. Se adminstrează numai după evidenţierea CCR5 şi sunt bine tolerate.

– Maraviroc (MVC, SELZENTRY);
– Vicriviroc.

Inhibitori de maturare împiedică transformarea precursorului capsidei (p 25) în capsidă matură (p24). Se asociază cu inhibitorii de protează deoarece îşi combină optim acţiunea.

– Bevirimat (în studiu).

Inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază

Zidovudina (AZT RETROVIR) – primul reprezentant al acestei clase descoperit – cps. 100 mg, 300 mg şi soluţie pentru administrare i.v. 10 mg/ml; se administrează 300 mg x 2/zi; soluţie pediatrică, fl. 100 ml, 10 mg/ml, se administrează în 4 prize: 8 mg/kgc/zi.

Abacavir(ZIAGEN) – tablete 300 mg şi soluţie 20 mg/ml se administrează 2tb/zi sau 600 mg/zi, doză unică. Este metabolizat de alcool dehidrogenază şi se excretă renal în proporţie de 82%. Efecte adverse: reacţii de hipersensibilitate (febră, rush, greaţă, vărsături, stare de rău, fatigabilitate, tuse, tulburări respiratorii).

Coformulări:

Kivexa (ABC + 3 TC) - 1 tb./zi;

Trizivir (ABC + 3 TC + ZDV) - 1 tb x 2/zi;

Didanozina (VIDEX) – tb.125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, - se administrează în funcţie de greutate: > 60 kg - 400 mg/zi, doză unică; < 60 kg: 250 mg/zi, doză unică. Efecte adverse: pancreatita, neuropatie periferică, acidoza lactică cu steatoză hepatică.

Emtricitabina (EMTRIVA) – tb.200 mg şi sol. 10 mg/ml - se administrează 1 tb./ zi. Se discută de toxicitate renală.

Coformulări:

ATRIPLA (FTC/TDF/EFV) – 1 tb./zi;

TRUVADA (FTC/TDF) - 1 tb./zi;

Lamivudina (EPIVIR) – tb. 150, 300 mg se administrează 300mg/zi (2 tb/zi). Se elimină renal cu toxicitate renală mică.

Coformulări:

COMBIVIR (AZT+3TC) - 1 tb. x 2/zi;

KIVEXA (ABC+3TC) - 1 tb./zi;

TRIZIVIR (ABC+AZT+3TC) – 1 tb. x 2/zi

Stavudina (ZERIT) – tb. 15, 20, 30, 40, mg. Se administrează 40 mg./zi x 2/zi.

(G > 60 kg) şi 30 mg. x 2 /zi (G < 60 kg). Se excretă renal în proporţie de 50 %.

Efecte adverse: neuropatie periferică, lipodistrofie, pancreatita, acidoza lactică.

Tenofovir (VIREAD) **–** tb 300 mg, 1 tb./zi. Se monitorizează cu atenţie funcţia renală.

Inhibitori nonnucleozidici de revers-transcriptază

Efavirenz (STOCRIN) **–** cps.600 mg, 1cps./zi, înainte de culcare, pe stomacul gol (mesele bogate în grăsimi cresc concentraţia plasmatică). Este metabolizat de CyP450.

Efecte adverse: nervoase, hepatice, teratogenice, renale.

Coformulări: ATRIPLA (FTC+TDF+EFV) - 1tb./zi

Etravirine (INTELENCE) – tb. 100 mg., 2 tb x 2./zi, după masă; metabolizat de Cy P450.

Efecte adverse minime: greaţă, rush.

Nevirapin (Viramune) – tb. 200 mg. şi sol.10 mg./1 ml. Se începe cu 200 mg./zi - 14 zile şi apoi 200 mg x 2/zi. Este metabolizat de CyP450, excretat la nivel renal 80%. Efecte adverse: hepatotoxicitate (se administrează la CD4 > 250 la femei şi > 400 la bărbaţi), rush şi sindrom Stevens-Johnson.

Inhibitori de protează

Atazanavir (Reyataz) – cps.150, 200, 300 mg: se administrează 400 mg/zi (fără Ritonavir la pacienţi naivi în doză unică) sau 300 mg + 100 mg Ritonavir – la pacienţi experimentaţi (doză unică). Este metabolizat de CyP450. Efecte adverse: hiperbilirubinemie, hiperglicemie, hiperlipidemie, nefrolitiază.

Darunavir (Prezista) – tb. 400 mg şi 600 mg - se administrează 800+100 mg Ritonavir, doză unică (pacienţi naivi) şi 600 mg + 100 mg Ritonavir x 2 /zi (pacienţi experimentaţi). Este metabolizat de Cy P 450.

Efecte adverse: rush, hepatotoxicitate, diaree, hiperlipidemie, cefalee, lipodistrofie.

Fosamprenavir (Telzir) – tb. 700 mg - 2 tb./zi fără Ritonavir (la pacienţi naivi) şi 700 mg + 100 mg Ritonavir x 2 /zi (la pacienţi experimentaţi). Este metabolizat de Cy P450. Efecte adverse: rush, diaree, cefalee, hepatotoxicitate, efecte metabolice (lipodistrofie, lipoatrofie).

Indinavir (Crixivan) **–** cp. 200 mg si 400 mg - se administrează 800 mg x 3/zi. Efecte adverse: nefrolitiază, fenomene gastro-intestinale şi efecte metabolice.

Lopinavir + Ritonavir (Kaletra) – tb.: 200 mg + 50 mg şi soluţie: 400 mg + 100 mg pe 5 ml; se administrează 2 tb x 2/zi. Este metabolizat de Cy P 450.

Efecte secundare: fenomene gastro- intestinale, astenie, hipertransaminazemie, fenomene metobolice.

Ritonavir (Norvir) – se utilizează pentru bustarea altor inhibitori de protează.

Saquinavir (Invirase) **–** cps. 200 mg tb. 500 mg - se administrează cu 100

mg. Ritonavir, 2 tb. + 100 mg x 2 / zi. Este metabolizat de Cy P450.

Aceleaşi efecte adverse ca alţi inhibitori de protează.

Tipranavir (Aptivus) – cps. 250 mg- se administrează cu Ritonavir 2 tb. + 2 ritonavir x 2/ zi.

Este metabolizat de Cy P 450.

Efecte adverse: hepatotoxicitate, rush, fenomene metabolice. S-au raportat câteva cazuri de hemoragie cerebrală.

Inhibitori de fuziune

Enfuvirtide (Fuzeon) – soluţie injectabilă, 90 mg/ml, pulbere + solvent, administrare s.c. (2 administrări/zi). Efectele adverse sunt legate de manifestări nedorite la locul de administrare (durere, eritem, noduli).

Inhibitori de integrază

Raltegravir (Isentress) - tb. 400 mg x 2 /zi. Este metabolizat prin glicuronoconjugare. Pot apărea fenomene digestive.

Inhibitori de CCR5

Maraviroc (Selzentry) – cps. 150 şi 300 mg. x 2 /zi, în funcţie de asocierea de ARV aplicată. Efecte adverse: fenomene digestive, rush, febră, infecţii, hepatotoxicitate.

Conform Ghidului european în vigoare, elaborat de EACS (Societatea Clinică Europeană de SIDA) în 2009, introducerea terapiei ARV se recomandă în următoarele situaţii:

Categorii de bolnavi cu infecţie HIV/SIDA la care se poate institui terapia antiretroviralã.

Copii:

- copii sub 1 an, născuţi la termen din mame seropozitive cu diagnostic confirmat de infecţie HIV;
- copii asimptomatici cu CD4 peste 500/ mm^3, dar cu scădere bruscă a limfocitelor CD4;
- copii asimptomatici cu încărcătură virală peste 5.000-10.000 copii/ml.

Adulţi:

- adulţi asimptomatici cu CD4 peste 500/mm3 dar la care se remarcă o scădere bruscă a limfocitelor CD4;
- adulţi asimptomatici cu CD4 sub 500/mm3;
- adulţi asimptomatici cu încărcătură virală peste 10.000- 20.000 copii/ml;
- adulţi simptomatici;
- adulţi cu sindrom retroviral acut.

Scheme de terapie antiretrovirală de primă intenţie la adulţi " naivi"

Triterapie, care asociază doi inhibitori de revertranscriptază (INRT) cu inhibitor de protează (IP).

Biterapia utilizează o asociere de 2 INRT şi se foloseşte în următoarele situaţii:

- intoleranţă la triterapie;
- pacientul nu acceptă sau nu colaborează pentru triterapie;
- încărcătură virală redusă (sub 500 copii/ml şi CD4 normal.

Se aplică sub controlul încărcăturii virale.

Monoterapia este contraindicată.

Scheme complexe (tetraterapie) se aplică ca terapii de rezervă (terapie de salvare):

- 2 INRT + 2 IP
- 2 INRT + 1 INNRT + 1 IP

Recomandări pentru iniţierea terapiei la pacienţii naivi infectaţi cu HIV

Simptomatic:

- stadiile B, C (CDC) tratament recomandat;
- infecţii oportuniste - se iniţiază cât mai repede.

Asimptomatic:

- CD_4 < 200: tratament fără întârziere;
- CD_4 201 - 350 tratament recomandat;
- CD_4 350 - 500 tratament recomandat (coinfecţie cu virus hepatitic B,C care necesită tratament; nefropatie sau altă disfuncţie de organ), tratament luat în discuţie dacă ARN-HIV plasmatic > 10^5 copii/ml şi/sau CD_4 scade > 50-100/ mm^3/an; vârsta > 50 ani, sarcină, risc cardio-vascular, cancer;
- CD_4 > 500 tratamentul ar trebui amânat chiar dacă viremia plasmatică > 10^5copii/ml şi se urmăreşte CD_4.
- indiferent de valorile CD_4 şi viremie, tratament pe considerente individuale în special dacă pacientul solicită şi este pregătit.

Teste de rezistenţă-teste de genotipare şi determinare a subtipului HIV sunt recomandate la iniţiere. Dacă testele de genotipare nu sunt disponibile se preferă un IP boostat.

Alte recomandări: CD_4 ar trebui repetat înainte de iniţiere; trebuie avut în vedere un timp pentru a optimiza complianţa şi aderenţa pacientului.

EŞEC virusologic– nivel ARN - HIV plasmatic < 500/ml la 6 luni de la iniţierea tratamentului sau de la schimbarea tratamentului.

Succesul terapiei antiretrovirale depinde de respectarea unor principii generale:

- cunoaşterea performanţelor şi limitelor fiecărui agent antiretroviral;
- polichimioterapia precoce şi agresivă este obligatorie pentru a asigura controlul replicării virale şi a evita riscul apariţiei mutantelor rezistente;
- alegerea primei scheme de tratament este importantă, întrucât influenţează opţiunile terapeutice ulterioare;
- se stabileşte de la început o atitudine terapeutică de rezervă la care se va apela în caz de eşec;

Tabel 11.14. *Combinaţii de medicamente pentru regimul de iniţiere la pacientul naiv*
Alegeţi un medicament din coloana A şi o combinaţie de INRT din coloana B

	A	B
Recomandat	INNRT EFV MVP IP boostat Ritonavir AZV/ 2 DRV/ 1 LPV/ 2 SQV/ 2	TDC/ FTC ABC/ 3TC
Alternative	SQV/ 2 FPU/ 2 RAL	ZDV/ 3TC ddl/ 3TC sau FTC

- alegerea antiretroviralelor trebuie să includă îndeplinirea următoarelor condiţii:
  - activitate sinergică şi aditivă;
  - evitarea cumulării efectelor toxice şi interacţiunilor medicamentoase;
  - absenţa rezistenţei încrucişate;
  - activitate pe toate rezervoarele şi situsurile virale (SNC, ganglioni limfatici)
  - cost cât mai redus.
- bolnavul trebuie să accepte condiţiile de respectare a tratamentului;
- individualizarea terapiei antiretrovirale (boli asociate, vârstă, sarcină);
- administrarea antiretroviralelor se va face în doza maximă admisă;
- se va asigura continuitatea terapiei;
- se va efectua permanent monitorizarea clinică şi biologică pentru a evidenţia la timp eventualele reacţii adverse;
- **controlul eficacităţii terapiei se va face prin determinarea încărcăturii virale la 1-2 luni, la începutul tratamentului şi apoi la 3-6 luni;**
- tratamentul antiretroviral se continuă cât mai mult posibil;
- decizia de instituire a terapiei antiretrovirale se face de medicul specialist de boli infecioase, iar urmărirea clinică şi biologică se realizează la nivelul clinicilor de profil;
- bolnavul va accepta tratamentul în urma semnării unei fişe speciale;
- bolnavii trataţi sunt potenţial contagioşi, de aceea măsurile de profilaxie trebuie respectate permanent;
- în funcţie de starea imunologică şi rezultatele clinice, se instituie terapia sau profilaxia infecţiilor oportuniste;
- mama naivă CD4 ↑ 500/m^2: AZT + 3TC (COMBIVIR);
- mama naivă CD4 ↓ 500/ m^2: AZT + 3 TC + (Kaletra, AZT, Saquinavir)

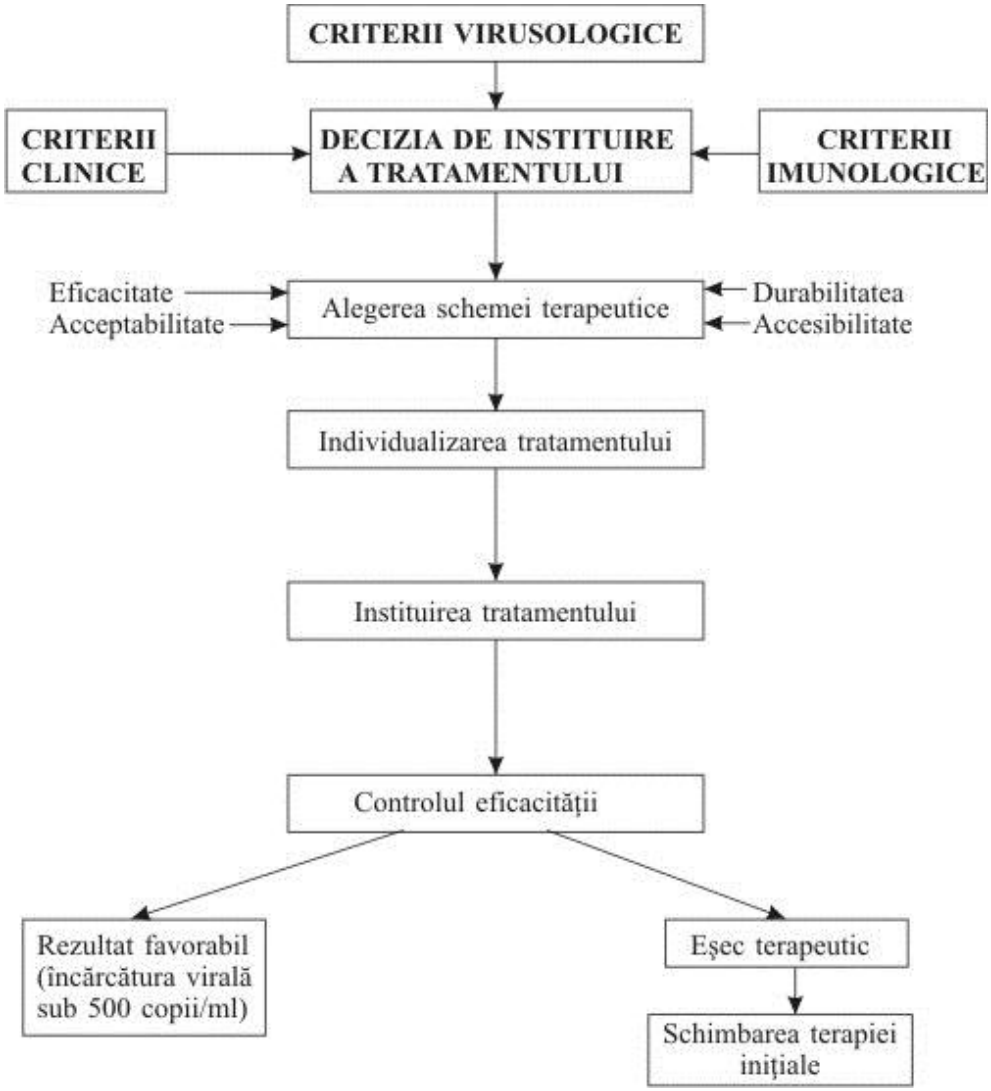


Fig.11.3. Monitorizarea pacientului cu HIV

Tratamentul şi profilaxia infecţiilor oportuniste. Diversitatea infecţiilor oportuniste impun o varietate de metode terapeutice care trebuie să ţină seama de o serie de caracteristici:

- pot fi necesare asocieri terapeutice, care trebuie să fie eficace şi să evite apariţia rezistenţei;
- pot evolua simultan infecţii cu mai mulţi agenţi patogeni;
- evoluţia este lent regresivă sub terapia etiotropă aplicată.

Profilaxie. Prevenirea infecţiei cu HIV, fiind predominant legată de obiceiurile comportamentale, educaţia sanitară realizată de la nivelul medicului de familie până la orice altă specialitate medicală, rămâne placa turnantă. Activitatea în echipa interdisciplinară este esenţială pentru reliefarea căilor de transmitere şi educaţia pentru percepţia lor corectă.

Profilaxia transmiterii verticale (profilaxia transmiterii materno-fetale-PTMF) cuprinde mai multe aspecte:

- prevenirea sarcinii la pacienta cunoscută cu infecţie HIV (contraceptive, avort la cerere, educaţie sexuală);
- naştere prin cezariană;
- se recomandă evitarea alimentaţiei naturale;
- tratarea corectă a mamei: dacă este pacientă mama cu CD4 < 200 mm^3, se administrează AZT po, săptămâna 14-34 şi AZT intravenos în timpul travaliului:
  - dacă gravida este sub tratament, acesta va continua tratamentul cu eliminarea drogurilor ARV nepermise în sarcină;
  - dacă este pacientă mama cu CD4 < 200, se administrează AZT din săptămâna 14, p.o.;
- profilaxia corectă a nou-născutului AZT+3TC oral, 6 săptămâni.

Profilaxia transmiterii parenterale se bazează pe controlul donatorilor de sânge şi toate celelalte măsuri care vizează un astfel de act medical corect.

Profilaxia transmiterii sexuale – educaţie sexuală în colectivităţi de tineri şi, în general, în cursul oricărui act medical.

Profilaxia expunerii accidentale – în recomandările CDC există terapia unei astfel de expuneri profesionale COMBIVIR, 2 tb./zi se administrează în primele ore, pentru 4 săptămâni. Testarea anticorpilor se face imediat după accident, inclusiv pentru markerii virali hepatici B şi C, la 6 săptămâni, 3 luni şi 6 luni.

Profilaxia şi tratamentul infecţiilor oportuniste. După introducerea HAART, prognosticul pacienţilor s-a îmbunătăţit; cu toate acestea rămâne un procent important (35 % în SUA) care se prezintă târziu la medic şi dezvoltă SIDA în aproximativ 1 an. La aceştia dar nu numai la ei, rolul profilaxiei infecţiilor oportuniste pentru îmbunătăţirea prognosticului este esenţial.

Tratamentul infecţiilor oportuniste vizează în primul rând infecţia cu *Pn. jiroveci* şi *Toxoplasma,* la cei cu CD4 < 200 celule mm^3 care vor primi cotrimoxazol până la restabilirea imunologică. Există infecţii (criptococoza) care pot necesita administrare de tratament chiar după încetarea procesului acut, perioade lungi de timp.

Pneumocistis jiroveci - în tratament se foloseşte trimetoprim (10-20mg/kgc/zi)/sulfametoxazol, p.o. 2 tb. x 3 /săptămână până la creşterea CD 4 peste 20 sau i.v. - nu s-au observat beneficii deosebite la administrarea i.v, durata terapiei 21 zile. Din anii ‘90 au început să apară tulpini rezistente. La aceste cazuri, sau la cele cu reacţii alergice (25% din pacienţi) se recomandă: pentamidină i.v. 4 mg/kgc/zi sau în asociere cu clindamicină 600-900 g/ i.v, la 8 ore. În caz de eşec

terapeutic la 7-10 zile de tratament, fie se trece de la terapia orală la cea parenterală, fie se asociază corticoterapia sau se vor folosi 2 agenţi.

Profilaxia se face la CD4 < 200/mm^3, dar şi secundar la cei care au dezvoltat un prim episod (65%): se utilizează trimetoprim (160 mg)/ sulfametoxazol (800 mg/zi).

Există posibilitatea apariţiei efectelor secundare (20-40%); la aceşti pacienţi se administrează ca alternative dapsone 100 mg/zi sau aerosoli cu pentamidină.

Toxoplasma gondii, determină boala la pacienţii cu HIV mai mult ca reactivare şi mai puţin ca infecţie primară; apare mai frecvent la cazurile din Europa de Vest (50-75%) şi mai puţin în America (în America latină 15%). Cel mai des se manifestă ca toxoplasmoză cerebrală şi mai rar cu retinită, pneumonie, boala sistemică; apare în special în imunodepresie severă, cu CD4 < 50 mm^3. Tratamentul constă în pirimetamină 200 mg, po + sulfudiazină 1000-1500 mg/po, 6 săptămâni, durată ce poate fi prelungită în funcţie de răspunsul clinic; se discută rolul benefic al trimetoprim/sulfametoxazol, po 2 tb./zi x 3/săptămână până la creşterea CD4 peste 200, sau i.v. Corticoterapia se utilizează pentru scăderea edemului cerebral sau a inflamaţiei în afectările neurologice. Profilaxia se face la pacienţii seropozitivi cu CD4 < 100 /mm^3 cu trimetoprim sulfametoxazol p.o. sau dapsone 50 mg/zi, p.o. pirimetamină 50 mg. p.o./ săptămână + leucovorin 50 mg p.o./ săptămână.

Herpes simplex şi *varicela – zoster*, infecţie deosebit de frecventă la pacienţii HIV (60 % în SUA) şi în special cu HSV – 2 (70%) cu: herpes oral, genital, perirectal.

Forme grave: encefalita, boala sistemică, apar în cazurile cu imunodepresie severă. Infecţia zosteriană este de 15 ori mai frecventă la pacienţii cu HIV decât la restul populaţiei. Răspunsul terapeutic este în general pozitiv după 3-10 zile de tratament cu acyclovir 10 mg/kgc/zi, 21 zile în forme grave; cazurile rezistente pot beneficia de foscarnet 80-120 mg/zi, i.v; în herpesul oro-labial sau genital recurent se administrează acyclovir 400 mg/zi x 2 sau foscarnet 800 mg/zi x 2, p.o. Formele cutaneo-mucoase uşoare se pot rezuma la terapie topică. Ca profilaxie, se discută despre utilizarea unui vaccin (Zostavax) la pacienţi cu CD4 > 200 /mm^3.

Virusul citomegal reprezintă cauza unor infecţii la aproape toţi pacienţii homosexuali şi până la 70 % din cei heterosexuali. Clinic se manifestă, în special la CD4 < 50 mm^3 ca retinită însoţită de deteriorare importantă a acuităţii vizuale, ducând la orbire; mai rar se descriu: esofagite, colite, ulcer anal. În funcţie de gravitate, se poate recurge fie la terapie locală: ganciclovir intraocular + valganciclovir 900 mg/zi p.o., 14-21 zile, fie la terapie i.v.: ganciclovir 5 mg/kgc/zi, 14-21 zile sau Foscarnet 60 mg/kgc la 8 ore, 14 –21 zile.

Virusul Epstein–Barr şi *herpes virus* 5, 6, 7 (determină leucoplazia păroasă a limbii, limfom al SNC şi, respectiv, manifestări de encefalită, rush, fenomene neurologice) beneficiază de terapia cu ganciclovir sau foscarnet.

Virusul JC, agent al leucoencefalopatiei: multifocale progresive, diagnosticul se bazează pe detecţia în LCR.

Candida spp se manifestă clinic ca: stomatite, esofagite, vaginite.

În funcţie de gravitate, se administrează terapie po (itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol) sau i.v. (caspofungin, anidulafungin sau un preparat de amfotericină B).

Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidoides immitis. Meningita criptococozică se instalează în special în cazurile cu CD4 < 50/ mm^3. Se administrează fluconazol sau amfotericină B., uneori perioade lungi: peste 6 luni.

Histoplasma este frecventă în special la pacienţii din USA şi America Latină; poate determina meningita, colită. Se administrează itraconazol sau amfoterină B i.v, în funcţie de gravitate, 14 zile; po., până la 1 an.

Coccidoidomicoza este semnalată în USA, America Centrală şi de Sud ca meningită, pneumonie, hepatită: tratamentul consta în Fluconazol sau Itraconazol, Asperigiloza se evidenţiază clinic ca traheobronşită pseudomembranoasă, pneumonie, sinuzită; se administrează voriconazol sau amfoterină B.

Streptococcus penumoniae, *Haemophilus influenzae* şi alte bacterii pot fi cauza unor infecţii respiratorii: pneumonie sau bronhopneumonie, otite, sinuzite. Protecţia poate fi asigurată prin administrare de profilaxie cu trimetropim-sulfametoxazol (pentru Pn. jiroveci) şi azitromicină sau clindamicină (pentru Mycobacterium Avium Complex – MAC); pentru profilaxia infecţiilor cu pneumococ se foloseşte vaccinarea, la CD4 > 200 /mm^3 cu un rapel după 5 ani.

Mycobacterium tuberculosis reprezintă cauza cea mai frecventă pentru infecţiile oportuniste şi pentru cauza de deces (13% din mortalitate în SIDA). Se manifestă fie pulmonar (CD 4> 350/ mm^3) fie cu forme grave în imunodepresie severă: meningita, tuberculoza miliară: pacientul se testează prin intradermoreacţie (PPD) sau cu interferon γ (IGRA - Interferon γ Release Assay) cu atenţie la CD4 < 200/mm^3 care poate fi cauza unor reacţii fals negative.

Tratamentul se începe la orice suspiciune şi se continuă până la stabilirea diagnosticului: izoniazida (HIN) + rifampicina (RIF) + pirazinamida (PZN) + etambutol (ETB), 2 luni, după care se trece la HIN+RIF, 6 luni pentru TBC pulmonar şi 9-12 luni pentru formele extrapulmonare; în caz de apariţie a rezistenţei, se evită drogul respectiv şi se dau 2-3 în asociere, 2-6 luni - se poate lua în discuţie utilizarea unei fluorochinolone. După tratament corect apar rar recăderi ale infecţiei; de regulă sunt infecţii determinate de tulpini diferite de BK.

Mycobacterium avium. Complex (MAC) se manifestă ca o boală sistemică: febră, scădere ponderală, anemie, uneori diaree, limfadenopatie.

Tratamentul constă în administrarea de Claritromicină 5mg/zi + Etambutol 15 mg/kgc/zi, po; ca alternative terapeutice: azitromicină 500 mg/zi + etambutol 15 mg/kgc/zi/ p.o. Pentru pacienţii cu imunodepresie severă CD4< 50 /mm^3 se discută asocierea celui de al treilea drog: amikacina 10 mg/kgc, i.v., ciprofloxacina 500-750 mg/zi x 2, ciprofloxacina 500 mg, p.o., oxifloxacina 400 mg/ p.o.

Germeni enterici: Salmonella, Shigella, Camphylobacter determină de 20-100 ori mai des infecţii intestinale ce se manifestă ca forme grave de diaree ce pot evolua spre sepsis. Tratamentul se aplică conform rezistenţei la antibiotice.

Salmoneloza: ciprofloxacina 500-750 mg/zi x 2,7 zile până la 2-6 săptămăni la

pacienţi cu CD4 < 200/mm^3, ca alternative: levofloxacina, cefalosporina III (ceftriaxona) 3-7 zile până la 14 zile, se mai pot folosi: azitromicina sau trimetoprim-sulfametoxazol.

Camphylobacterioza: ciprofloxacina po sau azitromicina p.o., 7 zile până la 14 zile în funcţie de severitatea clinică.

Criptosporidioza, *Isospora*, *Cyclospor*a si *Microsporidia spp* determină diaree cronică la aceşti pacienţi. În unele cazuri este suficient tratamentul simptomatic; în rest se administrează trimetropim/sulfametoxazol 7-14 zile sau albendazol sau fumagillin.

Treponema pallidum - infecţia se manifestă ca sifilis primar, secundar sau terţiar, frecvent ca neurosifilis. Tratamentul: benzatinpenicilină G 2-4 mil.,doza unică pentru diagnosticul precoce; la cei cu forme tardive sau neurosifilis: benzatinpenicilina G 2-4 mil., i.m. x 3 săptămâni; ca alternative: doxiciclina 100 mg x 2/zi, 14 zile, ceftriaxona 1 g i.m. sau i.v., 8- 10 zile, azitromicina 2 g doza unică.

Bartonella spp: *B hensalae* agentul etiologic pentru boala ghearelor de pisică şi B. Quintana agentul febrei butoase: la pacienţii HIV se manifestă diferit clinic. Astfel, B. henselar determină febră, elemente papulo-angiomatoase (asemănătoare cu sarcomul Kaposi), angioame hepatice, manifestări cerebrale; B. Quintana are ca simptome: febra, leziuni cutanate, endocardita.

Tratamentul constă în eritromicină 500 mg x 4/zi sau doxiciclină 100 /zi x 2 /zi p.o. sau i.v. + rifampicină 300 mg/zi x 2, p.o. sau i.v., 4 luni. Alternative pot fi: azitromicina sau clindamicina.

Herpes-virus 8, agentul etiologic pentru sarcomul Kaposi; boala Castelman apare, în special, la homosexuali. Terapia constă în chimioterapie + ARV pentru sarcomul Kaposi; pentru boala Castelman. Valganciclovir 900 mg/zi x 2 p.o., ganciclovir 5 mg/kgc/ zi la 12 ore, i.v.

Virusurile hepatitice. VHB şi VHC se asociază frecvent cu HIV, în special, la alcoolici, drogaţi.

Pentru virusul hepatitic B, la pacienţi care nu privesc ART: Ag HBe - negativ, ADN–HVB > 2000 ui/ml, CD 4 > 350 /mm^3 se administrează agenţi ce pot da rezistenţă minimă la HIV: Entecavir 1 mg/zi; pentru Ag HBe +; ADN-HVB> 2000 U/ml CD 4> 350 /mm^3: peginterferon alfa-2a 180 μ/săptămână, 48 săptămâni. La pacienţii cu terapie ART se va da un agent care să acţioneze pe ambele virusuri: Tenofovir + Emtricitabină sau lamivudină la pacienţii care nu au rezistenţă la acest medicament. Pentru infecţia cronică cu virusul hepatic C se recomandă peginterferon alfa-2a 180 μg/săptămână s.c. şi ribavirină 1000-1200 mg/zi, pentru 48 săptămâni, în funcţie de mărimea încărcăturii virale.

*

Din anul 1991, panglica roşie reprezintă simbolul naţional de luptă anti-SIDA, sugerând solidaritate optimistă cu cei afectaţi de această infecţie. Organizaţia Mondială a Sănătaţii a stabilit, în 1989, ca ziua de 1 decembrie să fie "Ziua mondială SIDA", omagiu pentru cei dispăruţi, suflul nou de încurajare,

optimism şi speranţă pentru cei infectaţi şi susţinere pentru toţi cei angajaţi în lupta anti-SIDA. În prezent, medici de multiple specialităţi, organizaţii de pacienţi, foruri guvernamentale şi legislative recunoscute naţional şi mondial, se implică activ şi permanent în acestă luptă.

Capitolul XII
INFECŢII NOSOCOMIALE

Importante prin morbiditate, mortalitate, perioada prelungită de spitalizare şi, nu în ultimul rând, prin consecinţe ca apariţia de bacterii cu rezistenţă multiplă la antibiotice, profilaxia infecţiilor nosocomiale este în prezent o preocupare pe plan mondial.

Definiţie. Infecţiile nosocomiale sunt acele infecţii apărute în cadrul unei unităţi de sănătate, care nu erau prezente la internare, nici chiar în perioada de incubaţie. Debutul unei infecţii nosocomiale apare la 48-72 de ore de la internare; această perioadă se prelungeşte la 30 zile pentru plăgile operatorii şi până la un an pentru proteze.

Infecţii ale plăgii chirurgicale. Infecţii la nivelul unei plăgi operatorii sunt considerate a fi nosocomiale dacă apar la maximum 30 zile de la intervenţia chirurgicală, mergând până la un an, în caz de proteză sau transplant.

Infecţiile superficiale interesează pielea şi ţesuturile subcutanate. Se caracterizează prin apariţia unei secreţii purulente la nivelul plăgii sau a dermului, la care se asociază durere, edem şi căldură locală. Izolarea agentului etiologic este posibilă prin examenul secreţiei plăgii, în cele mai multe cazuri.

Infecţiile profunde afectează toate ţesuturile situate la nivelul plăgii şi se traduc prin existenţa unei secreţii purulente la nivelul dermului subaponevrotic, dehiscenţa spontană a inciziei, febră însoţită de durere şi caldură la nivelul plăgii sau prezenţa unui abces, constatată la intervenţie.

Infecţia la nivelul organului sau spaţiului asupra căruia s-a intervenit, care se manifestă prin secreţie purulentă la nivelul tubului de dren amplasat în focarul respectiv, secreţie din care cel mai frecvent se izolează agentul etiologic. La cei mai mulţi pacienţi o astfel de infecţie se diagnostichează la reintervenţia în zona respectivă.

Infecţii urinare. Astfel de infecţii nosocomiale se pot prezenta ca:

- bacteriuria asimptomatică diagnosticată prin prezenţa unei uroculturi cantitative pozitive (> 10 UFC/ml) la pacientul sondat. În absenţa sondajului vezical sunt necesare două uroculturi cantitative pozitive pentru acelaşi germene;
- bacteriuria simptomatică se caracterizează prin: febră, fenomene cistice (disurie, polachiurie) şi existenţa uroculturii pozitive însoţită uneori de leucociturie (> 10^4/ml).

Pneumonii nosocomiale. Pneumonia este cea mai importantă infecţie

nosocomială în secţiile de terapie intensivă. Cu cât un bolnav rămâne mai mult în aceste secţii, cu atât riscul de a dezvolta o pneumonie nosocomială creşte, în special la bolnavii ventilaţi mecanic. Incidenţa a VAP (Ventilated Asociated Pneumonia) se estimează a fi în jur de 5-41% din bolnavii asistaţi respirator, mortalitatea apreciindu-se a fi 24- 76%.

Antibioterapia iniţială inadecvată este un factor major de risc pentru apariţia unei pneumonii nosocomiale, fiind considerată chiar un factor de prognostic negativ alături de: vârsta înaintată, prezenţa antecedentelor patologice, agentul patogen incriminat. Succesul terapeutic la aceşti pacienţi depinde de promptitudinea diagnosticului şi judiciozitatea selecţiei antibioterapiei.

Prezenţa unei astfel de pneumonii este sugerată de apariţia unei expectoraţii purulente, febră, simptome la care se pot asocia examene bacteriologice concludente: hemocultură pozitivă, izolarea unui germene patogen în lavajul bronho-alveolar, examen bacteriologic pozitiv pentru lichidul pleural. Diagnosticul trebuie confirmat prin examen radiologic sau computer tomograf.

Bacteriemia primară nosocomială. Definită prin existenţa a cel puţin unei hemoculturi pozitive cu unul din următorii germeni: Stafilococ coagulazo-negative, *Bacilus sp., Propionilbacterium sp., Micrococcus sp.*, bacilli Gram negativi aerobi şi oxidativi (*Aeromonas*), *Pseudomonas* (dar nu *Aeruginosa*) sau alte microorganisme cu potential patogenic apropiat.

Infecţii de cateter:

- infecţie locală, la locul de abord, sau tunelizarea traiectului;
- infecţie de cateter cu bacteriemie care, pe lângă hemocultura pozitivă, prezintă simptome de infecţie la manipularea cateterului, febră rezistenţa la antibioticoterapia administrate (dar dispare la 48 de ore după îndepărtarea cateterului). Cultura cantitativă a cateterului este pozitivă (> 1000 UFC/ml) pentru acelaşi microorganism, ca şi hemocultura; raportul concentraţiei microorganismelor în hemocultura prelevată pe cateter faţă de hemocultura periferică trebuie să fie superior sau egal cu 5:

$$\frac{\text{UFC / ml (hemocult. pe cateter)}}{\text{UFC/ml (hemocult. periferica)}} = 5$$

Infecţii cutanate se pot diagnostica odată cu apariţia pustulelor, a veziculelor sau a furunculelor. Alături de aceste elemente pot fi prezente manifestări ca: durere, tumefacţie, caldură locală. Examenele paraclinice pot ajuta la stabilirea etiologiei prin examen bacteriologic al secreţiilor, hemocultură sau examen histologic care arată prezenţa de celule gigant multinucleate.

Alte infecţii nosocomiale: osteo-articulare,neurochirurgicale, cardio-vasculare, genitale, gastro-intestinale. Diagnosticul se face în funcţie de anamneza evocatoare

pentru un anumit gest medical executat în scop diagnostic şi tratament, cu simptomatologie evocatoare pentru instalaţie la o distanţă de cel puţin 48 ore.

Examene bacteriologice: hemocultură, examen realizat din secreţii, lichidul unor cavităţi (pleurală, pericardică, articulară) ajută la stabilirea agentului patogen.

În prezent, se constată că numărul infecţiilor nosocomiale este în creştere, pentru că:

- a crescut numărul manevrelor invazive de diagnostic şi tratament;
- a crescut durata medie de viaţă în secţii de reanimare;
- numărul organismelor imunodeprimate este în creştere (post-corticoterapie, diabet, alcoolism, infecţie cu HIV);
- prezenţa germenilor de spital cu rezistenţă multiplă la antibiotice prin utilizarea nejustificată a antibioticelor cu spectru larg;
- creşterea numărului de persoane vârstnice aflate în viaţă în secţii cu risc: reanimare, chirurgie.

Există secţii medicale cu risc crescut de a dezvolta infecţii nosocomiale, îndeplinind multe din condiţiile prezentate: reanimare, chirurgie, secţii de arşi, de hematologie.

Cel mai frecvent apar infecţii urinare (40-45%), pneumonii (20 %), infecţii ale plăgii chirurgicale (15 %) şi infecţii de cateter (15 %).

Spectrul etiologic este dominat de bacilii Gram negativ (60 %), cocii Gram pozitiv (30 %), germenii cel mai des izolaţi fiind: ***E. coli (***25%), ***S. aureus*** (15 %), ***Pseudomonas*** sp. (15 %). Se constată o implicare tot mai frecventă a fungilor. Toţi aceşti germeni prezintă o rezistenţă crescută la antibiotice, generând probleme în alegerea antibioticoterapiei.

După American Thoracic Society, în etiologia pneumoniilor nosocomiale sunt implicate în primul rând bacterii Gram-negativ (Ps. ***Aeruginos***a, ***Acinetobacter***, ***H. influenzae***), urmate de coci Gram-pozitiv, ***S. aureus***, streptococci.

Prezenţa germenilor cu rezistenţa multiplă, pe un organism frecvent tarat, atrage o mortalitate crescută (8000-10000 pacienţi/an), cauza principală de deces fiind instalarea sindromului de detresă respiratorie acută la pacienţii cu pneumonii nosocomiale.

Supravegherea cu predominanţă a secţiilor cu risc:

- supravegherea cu predominanţă a secţiilor cu risc: reanimare, chirurgie, pediatrie;
- aplicarea riguroasă a măsurilor de igienă;
- utilizarea judicioasă a antibioticelor cu spectru larg de acţiune;
- identificarea precoce a acestor infecţii şi tratarea lor corespunzătoare;
- identificarea şi tratarea purtătorilor sănătoşi de germeni, din rândurile personalului medical;
- amplificarea unui astfel de proces epidemiologic duce la limitarea sau chiar suspendarea activităţii în secţia sau unitatea sanitară respectivă.

Respectând aceste principii şi prin supravegherea epidemiologică permanentă atât a sectorului public, dar şi al celui intraspitalicesc, putem preveni escaladerea unor infecţii nosocomiale greu tratabile.

Capitolul XIII
CONSILIEREA PACIENTULUI CRONIC CU PATOLOGIE INFECŢIOASĂ

Cei care se folosesc de abilităţile de consiliere pot fi împărţiţi în două grupuri: consilieri/psihoterapeuţi acreditaţi profesional şi persoane care acordă sprijin. Persoanele care acordă sprijin sunt acelea care se folosesc de abilităţile de consiliere ca paraprofesionişti sau cvasiconsilieri, ca parte integrantă a rolurilor lor profesionale care în principiu nu includ consiliere, în activităţile de voluntariat în consiliere sau în grupurile de suport.

Există cel puţin şase categorii de persoane care ar putea să ofere sprijin în astfel de situaţii. În primul rând, este vorba despre psihoterapeuţii şi consilierii profesionişti. Printre astfel de profesionişti în consiliere şi terapie, care au parcurs formări în cadrul unor cursuri acreditate, se numără psihologii clinicieni, consilierii psihologici, psihoterapeuţii, consilierii şi unii dintre psihiatri şi asistenţii sociali.

În al doilea rând putem aminti para profesioniştii sau cvasiconsilierii, care pot să aibă o formare considerabilă în consiliere, dar care totuşi nu sunt acreditaţi drept consilieri profesionişti.

În al treilea rând sunt cei care se folosesc de consiliere şi de abilităţi de sprijin ca parte a muncii lor. În acest caz, accentul principal al muncii poate fi cel de predare, conducere, supervizare sau oferire de servicii religioase, de asistenţă socială, medicale, financiare, legale şi sindicale. În cadrul acestor activităţi este nevoie ca persoanele care le practică să se folosească uneori de abilităţi de consiliere pentru a putea atinge maximum de eficienţă.

În al patrulea rând, există consilierii şi persoanele care acordă sprijin psihologic în regim de voluntariat. Voluntarii beneficiază în mod obişnuit de o formare în abilităţile de consiliere. Ei le pot oferi tinerilor servicii de consiliere extrem de utile, în numeroase agenţii de voluntariat, cum ar fi Samaritenii.

În al cincilea rând este vorba despre oameni care fac parte din reţele de ajutorare sau de suport de diferite grade de formalitate. Astfel de reţele de suport acoperă frecvent arii de diversitate cum ar fi cultura, rasa, orientarea sexuală, şi sprijin pentru femei şi bărbaţi.

În al şaselea rând există şi persoane care acordă sprijin în mod informal. Toţi avem ocazia să îi sprijinim pe ceilalţi, fie că aceasta se înscrie în cadrul rolului de soţ, de părinte, de prieten, de rudă sau de coleg de muncă. Pe lângă consilieri şi persoane care oferă sprijin, există acum şi instructori care se concentrează asupra nevoilor celor mai puţin afectaţi.

Sunt consideraţi consilieri toţi cei care sunt formaţi profesional şi acreditaţi

pentru a acorda consiliere şi a face psihoterapie. Terapia derivă din cuvântul grecesc therapeia, care înseamnă vindecare. Încercările de a stabili diferenţele dintre consiliere şi psihoterapie nu sunt niciodată pe deplin încununate de succes. Dat fiind că, în fapt, consilierea şi psihoterapia reprezintă cunoştinţe şi activităţi mai degrabă diferite decât uniforme, ne este mai folositor să ne gândim la abordări de consiliere şi la terapii psihologice sau "conversaţionale".

Modalităţile prin care consilierea se poate distinge de psihoterapie includ: psihoterapia are de-a face mai mult cu tulburările psihice decât consilierea; faptul că psihoterapia este de mai lungă durată şi mai profundă şi că este predominant asociată cu cadrul medical. Totuşi, lucrurile nu sunt în niciun caz atât de clar diferenţiate. Mulţi consilieri îşi desfăşoară activitatea într-un cadru medical sau au clienţi cu tulburări psihice recunoscute şi oferă servicii de o durată mai îndelungată, care pot fi sau nu de natură psihodinamică profundă. Există o suprapunere foarte mare între consiliere şi psihoterapie.

Termenul de persoană care oferă sprijin este folosit într-un sens mai restrâns, pentru a include paraprofesioniştii sau cvasiconsilierii, cei care folosesc abilităţile de consiliere ca parte a altor roluri primare, cei angajaţi în consiliere şi sprijin în regim de voluntariat şi cei care fac parte din reţele de ajutorare sau de sprijin. Consilierii paraprofesionali au formare în abilităţi de consiliere, dar la un nivel inferior acreditării consilierilor sau psihoterapeuţilor profesionişti. De exemplu, unele asistente medicale au participat la un număr de cursuri de consiliere şi pot fi abilitate în gestionarea anumitor categorii de pacienţi. Oamenii cu astfel de cunoştinţe ar putea fi numiţi consilieri în domeniile lor de lucru, de exemplu consilieri asistente medicale. Totuşi, dacă termenul de consilier într-un context dat este limitat doar la cei cu calificări profesionale recunoscute şi acreditare în aria respectivă, consilierii paraprofesionali ajung să fie consideraţi persoane care oferă sprijin în virtutea calităţii date de abilităţile lor de consiliere.

Ce este abilitatea de consiliere?

Un înţeles al cuvântului abilitate se referă la aria abilităţilor: de exemplu, abilităţi de ascultare sau abilităţi de autodezvăluire.

Un alt înţeles se referă la nivelul de competenţă, de exemplu, faptul de a fi abilitat sau nu într-un anumit domeniu. Totuşi, competenţa într-o anumită abilitate nu este cel mai bine descrisă prin aceea că persoana care oferă sprijinul fie o posedă, fie nu. Mai degrabă, în cadrul unei arii de abilităţi, este preferabil să ne gândim la consilieri ca având abilităţi bune sau mai puţin bune sau un amestec din cele două.

În toate ariile de abilităţi, consilierii este posibil să posede un amestec de puncte tari şi puncte slabe. De exemplu, în domeniul abilităţi lor de ascultare, persoanele pot fi bune în înţelegerea clienţilor, dar nu la fel de bune în a arăta acest lucru. În mod similar, în aproape toate aspectele funcţionării lor, clienţii vor poseda un amestec de abilităţi bune şi mai puţin bune.

Un al treilea înţeles al cuvântului abilitate se referă la cunoştinţe şi secvenţa de alegeri folosite în implementarea unei abilităţi date. Elementul esenţial

al oricărei abilităţi este de a crea şi de a implementa secvenţe de alegeri pentru a atinge obiectivele. De exemplu, dacă persoanele care acordă sprijin sunt bune la ascultarea profundă şi corectă a clienţilor, acestea trebuie să creeze şi să implementeze alegeri eficiente în această arie de abilităţi.

Obiectivul formării de abilităţi de consiliere şi al supervizării este de a-i ajuta pe consilieri în atingerea abilităţilor urmărite de programele de formare, prin îndrumarea lor către alegerile bune şi evitarea celor mai puţin bune. De exemplu, în domeniul abilităţilor ascultării active, obiectivul ar fi de a-i deschide pe studenţi spre alegeri bune nu numai în procesul de înţelegere a clienţilor, ci şi în modul de a le arăta înţelegere.

Atunci când ne gândim la orice arie de comunicare a consilierului sau a pacientului, există două consideraţii importante: în primul rând, care sunt componentele unui comportament exterior calificat şi, în al doilea rând, ce interferează cu sau sporeşte manifestarea acelui comportament.

Moduri de consiliere

De departe cel mai comun mod este acela de consiliere **unu-la-unu sau de consiliere individuală.**

Un alt mod este cel al **lucrului cu cupluri**, în care consilierii lucrează cu partenerii sau soţii. În unele cadre de consiliere, cum ar fi şcolile sau cabinetele, lucrul cu cuplul poate fi extins la lucrul cu problemele dintre doi profesori, studenţi sau muncitori.

Un alt mod este acela al **consilierii familiei**, în care familiile şi membrii lor sunt beneficiarii tehnicilor de consiliere. Un exemplu de consilier care foloseşte abilităţile în modul de consiliere a familiei ar fi acela al unui consilier şcolar care lucrează cu familiile pentru a ajuta elevii nefericiţi să aibă rezultate mai bune.

Un alt mod de a folosi tehnicile de consiliere este acela al **consilierii de grup**. În consilierea de grup formală, dimensiunea optimă pentru un grup este adesea considerată a fi un număr de la şase până la opt membri, astfel încât să permită diversitatea, dar în acelaşi timp să nu devină atât de mare încât membrii grupului să nu mai primească suficientă atenţie. Consilierii se pot folosi de abilităţile de consiliere atunci când lucrează cu grupuri de mărimi diferite şi cu programe diferite, de exemplu, supervizorii în grupuri de lucru sau lucrătorii tineri cu grupuri de tineri. Uneori, grupurile se concentrează asupra relaţiei dintre participanţi, dar alteori se pot concentra mai mult pe antrenarea unor anumite abilităţi, de exemplu, abilităţi de menţinere a sănătăţii, abilităţi de căutare de slujbe sau abilităţi de studiu. În ambele tipuri de grupuri, consilierii pot folosi tehnici de consiliere.

In procesul de consiliere trebuie sa avem în vedere:

1. **Cultura** - Originile ancestrale, ale majorităţii sau ale unui grup cultural minoritar, iar în cazul variantei din urmă, gradul de aculturaţie a cuiva.

2. **Rasa** - Faptul de a poseda caracteristici fizice distinctive în conformitate cu o subgrupare rasială sau faptul de a fi de o rasă mixtă.

3. **Clasa socială** - Diferenţele provenind din venit, deprinderi educaţionale şi status ocupaţional.

4. **Sexul biologic** - Femeie sau bărbat.

5. **Identitatea de sex-rol** - Diferenţele în sentimente, gânduri şi comportament, în raport cu clasificarea socială a atributelor "feminin" sau "masculin".

6**. Starea civilă** - Necăsătorit(ă), în concubinaj, căsătorit(ă), despărţit(ă), divorţat(ă), recăsătorit(ă), văduv(ă).

7. **Orientarea sexuală şi afectivă** - Heterosexualitate, lesbianism, homosexualitate sau bisexualitate.

8. **Vârsta** - Copilărie, adolescenţă, adult tânăr, vârsta de mijloc, vârsta de mijloc matură sau bătrâneţe.

9. **Dizabilitatea fizică** - O deficienţă în structura sau funcţionarea unor organe sau a unor părţi ale corpului.

10. **Religia sau filosofia** - Creştin, hindus, musulman, budist ori alt sistem religios sau de credinţe seculare.

Relaţia de consiliere

Relaţiile de consiliere sunt legăturile umane dintre consilieri şi pacienţi, atât cele concrete, cât şi cele din mintea fiecăruia. În cadrul relaţiei generale dintre consilier şi pacient există un număr de dimensiuni sau trăsături.

Relaţia publică sau observabilă constă din toate comunicările specifice oricărei relaţii consilier-pacient. În timpul contactelor de consiliere, atât consilierul, cât şi pacientul transmit şi primesc numeroase mesaje verbale, vocale şi corporale. Mai mult decât atât, consilierii le pot oferi pacienţilor material scris, pot folosi o tablă şi uneori pot face casete sau benzi video. După consiliere, mai poate exista contact faţă în faţă, contact telefonic sau prin e-mail.

Relaţiile de consiliere au loc atât în minţile participanţilor, cât şi în comunicarea externă.

Condiţii de bază ale relaţiei de consiliere

Empatia este capacitatea de a se identifica mental cu lumea interioară a pacientului şi de a înţelege pe de-a-ntregul.

Privirea pozitivă necondiţionată constă din două dimensiuni:

a. nivelul privirii

b. necondiţionalitatea privirii.

Nivelul privirii, sau probabil mai corect spus nivelul privirii pozitive se referă la sentimentele pozitive pe care consilierul le are faţă de pacient, cum ar fi simpatia, faptul de a-i păsa şi căldura.

Necondiţionalitatea privirii se referă la acceptarea lipsită de judecată a experienţei şi autodezvăluirii realităţii subiective a clientului.

Congruenţa. Congruenţa sau autenticitatea are atât o dimensiune interioară, cât şi una exterioară. Din punct de vedere interior, consilierii sunt capabili să îşi conştientizeze în mod corect gândurile, sentimentele şi experienţele semnificative. Aceştia au un grad mare de conştiinţă de sine. Din punct de vedere exterior, consilierii interacţionează cu clienţii ca persoane reale. Ceea ce spun consilierii sună adevărat. Consilierii nu se ascund în spatele unor faţade profesionale şi nici nu poartă măşti sociale politicoase. Onestitatea şi sinceritatea caracterizează comunicarea congruentă.

Tehnicile specifice de consiliere

1. Folosirea ascultării active. Există o distincţie între a auzi şi a asculta. A auzi înseamnă capacitatea de a fi conştient şi de a recepţiona sunete. A asculta implică nu numai recepţionarea sunetelor, ci şi, pe cât este posibil, înţelegerea în mod corect a înţelesului lor. Ascultarea activă impune ca persoanele care oferă ajutor să înţeleagă în mod adecvat comunicările vorbitorilor, dar şi să arate că le înţeleg.

2. Deţinerea unei atitudini de respect şi acceptare. O atitudine de acceptare implică respectarea clienţilor ca oameni diferiţi, cu drepturi asupra propriilor gânduri şi sentimente. O astfel de atitudine determină suspendarea judecăţii asupra răutăţii sau bunătăţii percepute a clientului.

3. Înţelegerea cadrului intern de referinţă al clientului. Abilitatea de a asculta şi a înţelege clienţii se bazează pe conştientizarea diferenţei dintre "eu" şi "tu", prin pătrunderea în cadrul intern de referinţă mai degrabă decât rămânere a în propriul cadru extern de referinţă.

Consilierea pacientului HIV-pozitiv

Exista câteva tipuri specifice de consiliere în infecţia cu HIV:

1. ***Consilierea pre-testare*** este efectuată înaintea testului HIV şi are ca scop oferirea şi/sau clarificarea informaţiilor despre infecţia HIV şi boala SIDA, despre căile de infectare, evitarea comportamentelor de risc, precum şi implicaţiile medicale, sociale şi psihologice pe care le presupune situaţia de a fi o persoană infectată. Persoana consiliată este încurajată să se testeze informând-o asupra avantajelor testării şi este obţinut consimţământul pentru testare.

2. ***Consilierea post-testare*** este diferită în funcţie de rezultatul testului HIV:
   - Consilierea post-testare după un test HIV negativ se centrează pe identificarea acelor comportamente ale persoanei care ar putea avea risc de infectare. Se întăresc informaţiile despre transmiterea HIV şi modalităţile de prevenire ale acesteia. Se încurajează retestarea la 3 şi 6 luni, mai ales dacă persoana are în antecedente comportamente de risc.
   - Consilierea post-testare pentru un rezultat HIV pozitiv necesită o pregătire specială pentru a face faţă situaţiilor de criză. Consilierea se centrează pe susţinerea emoţională a persoanei, oferirea de informaţii încurajatoare, discuţia despre viitorul apropiat. Trebuie să se ţină seama de mecanismele de apărare la boală şi durere şi să se răspundă cu empatie şi respect.

3. ***Consilierea psihologică de susţinere (suportivă)*** poate avea loc în toate etapele pe care le parcurge individul până la acceptarea diagnosticului, în confruntarea cu agravarea bolii sau cu respingerea socială etc. Acest demers este mai puţin structurat, principalul său scop fiind depăşirea situaţiilor dificile din momentul respectiv, oferirea de înţelegere, încurajare, susţinere, empatie, persoana găsind astfel propriile soluţii pentru situaţia prin care trece.

Aflarea statutului de seropozitivitate reprezintă un risc psihologic deosebit şi antrenează o serie de repercursiuni psihologice. Modul de expresie al acestor repercursiuni depinde de mai mulţi factori, dintre care cei mai importanţi sunt: personalitatea subiectului,circumstanţele diagnosticării seropozitivităţii, anturajul său.

E. Kubler-Ross, psiholog american, a descris 5 etape prin care trec persoanele seropozitive şi familiile acestora la aflarea diagnosticului: negarea, furia, negocierea, depresia şi acceptarea.

Negarea - atunci când pacientul sau familia (părinţii) refuză să dea crezare veridicităţii diagnosticului. Negarea reprezintă un mecanism de apărare dificil şi de aceea, ca etapă iniţială, trebuie respectată, dar nu întreţinută o perioadă prea mare de timp.

Furia este un mecanism de apărare mai elaborat şi reprezintă un început de integrare; pacientul este invadat de anxietate şi caută vinovaţi pentru ceea ce i s-a întâmplat. Ea constă cel mai adesea în reacţii verbale agresive care sunt greu de suportat de către anturaj. Cu toate acestea, este important să se accepte aceste furii şi să fie lăsate să se exprime.

Negocierea constă în modalităţi de rezolvare colaterală a situaţiei; ea apare la copiii mai mari, la adulţi, la aparţinători şi la personalul care se ocupă de persoanele seropozitive. Pacientul ia în consideraţie proiecte de viitor şi ia decizii, punând în practică anumite ritualuri şi gânduri de tip magic („Mă voi lăsa de fumat", „Voi avea un regim de viaţă mai echilibrat" etc.). În această etapă, persoana nu mai suportă informaţia, dar acţionează prin ea.

Depresia reprezintă o decompensare reactivă şi o epuizare a mecanismelor de apărare ale Eului. În această etapă pacientul se simte inutil, nu mai are dorinţe şi simte că nu mai are viitor; de asemenea, acesta se izolează, nu mai are prieteni, nu mai mănâncă etc.Această izolare poate constitui un moment de căutare interioară a resurselor pentru că, ulterior, persoana să fie capabilă să înfrunte exteriorul, dar poate fi şi un moment în care apar idei suicidare, tentative suicidare şi chiar suicidul. Este foarte important ca familia şi prietenii să sprijine persoana în această perioadă, să o confirme şi să-i arate că este iubită.

Acceptarea este etapa în care persoana acceptă să trăiască cu statutul de seropozitivitate, este o reinvestire în sine, o reluare a sentimentului de urgenţă de a exista şi de a profita de viaţă.

Consilierea pacienţilor cu infecţie VHB/C

1. Privind transmiterea infecţiei: va viza căile de transmitere (contactul cu sânge, calea sexuală, transmiterea materno-fetală): testarea şi vaccinarea (dacă e cazul) partenerilor sexuali; e importantă testarea răspunsului la vaccinare (la 1-2 luni după ultima doză), obţinerea unui titru protector de 100 u/ml; evitarea folosirii în comun a ustensilelor tăioase; dezinfectarea zonelor unde există sânge; evitarea donării de sânge sau organe; administrarea de HBIG şi vaccin la nou-născutul din mama AgHBs pozitivă; testarea răspunsului la vaccin la 9-15 luni. Pentru pacienţii AgHBs pozitivi care lucrează în sănătate şi care efectuează proceduri invazive (cu risc infectant) există diferite atitudini în SUA şi în Europa (în unele ţări se ţine cont de nivelul viremiei). În România nu există la ora actuală legi care să restricţioneze în vreun fel activitatea lucrătorilor AgHBs pozitivi în sănătate sau în orice alt domeniu.

2. Privind stilul de viaţă. Pacienţii cu infecţie VHB/C pot participa la orice activităţi, inclusiv sport şi nu necesită o dietă specială (de evitat doar consumul regulat de alcool > 30g/zi la bărbaţi şi >20 g/zi la femei, care creşte riscul de ciroză). Pentru pacienţii fără imunitate faţă de VHA se poate recomanda vaccinarea antiVHA.

Bibliografie

1. Abdre Bryskier. Antibiotiques, Agents Antibacteriens et Antifongiques. Ellpses 1999.
2. Alter M.J., Gallagher M., Morres T.: Acute non- A- E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. N. Engl. J.Med., 1997, 336: 741- 746
3. Ambroese PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics , Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It's Not For Mice Anymore. Clin. Infect Dis. 2007; 44: 79- 86
4. Arama V., Strainu Cercel A. Infectii cu herpesvirusuri. Ed. InfoMedica, 2002.
5. Aureli P., Fiorucci GC, Caroli D, et al.: An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by Listeria monocytogeens. N. Engl j Med 2000 Apr 27; 342(17):1236- 41
6. Azoicăi D., Manciuc D.C. *Ghid de antibioticoterapie pentru practica medicală în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi*, ediţia a VII-a, Editura EditDan, Iaşi, 2008,
7. Bartlett Jg, Breiman RF, L. A, Mandell, File TM jr. Community- Acquired pneumonia in Adults: Guidelines for Managemnt. Clin Inf. Dis 1998; 26: 811- 38.
8. Benea E. O., Strainu Cercel A. Managementul bolnavului cu infectie HIV. Bucuresti 2001.
9. Barin F.- Le TTV virus pathogene ou orphelin?- Biofutur, 1998, 182: 34- 37.
10. Baue A. E., Berlot G., Gullo A., Vincent I.L.- Sepsis and Organ Disfunction, Springer, 1999.
11. Baughman R.P., Tapson V., Mclvor A.- The Diagnosis and Treatment Chalendes in Nosocomial Pneumonia- Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 1993, 33: 131- 9.
12. Bille J, Rocourt J, Swaminathan . Listeria and erysipelothrix. In : Murray PR, ET AL; Manual of Clinical Microbiology. ED 8. Washington, DC: asm Press, 2003; 1; 654- 71.
13. Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. Jr., Kaplan E.L. and Schawartz R.H.Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Clin Infect. Dis 2002; 35: 113- 25.
14. Bjornson H.S.- Pathogensis, prevention and management of catheter associated infections- New Horizons, 1993.(3) 1- 271.
15. Blumberg H.L.- Clin. Info. Dis., 2001, 33.
16. Bocsan I.S.- Epidemiologie practica pentru medicii de familie- Ed. Medicala Universitara, Cluj- Napoca, 1999.
17. Bonawitz S. C., Hammell E.J., Kikpatrick J. R.- Prevention of central venous catheter sepsis: A prospective randomized trial- Am. Surg. 1991.(2) 57- 618.
18. Bone R.C., Fein A.M., Balk R.A. and the ACCP- SCCM Consensus Conference Cmmitee- Defmitions for sepsis and organ failure and guidelines for the of innovative therapies in sepsis- Chest, 1992, 101: 1644- 55.
19. Bousnina S., Bonazos A., Rechrid A.: La diptheriae : risqué a ne pas meconnaitre. Med. Mal. Ifect., 1999, 29: 487- 492

20. Braden CR. Listeriosis. Pediatr. Infect.,1999, 29:
21. Buescher S. Infectious complications of dysfunction or deficiency of polymorfonuclear and mononuclear phagocytes. In Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2006. By S. Long L. Pickering , C. Prober.
22. Carlos C.C.si colab.- Nosocomial Staphylococcus epidermidis septicemia among very birth weight neonates in an intensive care unit- J. Hosp. Infection, 1991.(11) 201- 207.
23. Carmen VV. F- The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus- J. Viral Hepatitis, 1997, 4: 11- 20.
24. Cercel A.S. Hepatite virale acute. In : Tratat de hepatologie. Mircea Grigorescu. Ed. Med. Nationala 2004. Bucuresti.
25. Ciufecu C., Ivan A., Bocsan I.S.: Emergenta noilor patogeni . Specia umana in universul viu.Bacteriologia (BUC), 1998, 4: 211- 215.
26. Coovadia , H(2004): Antiretroviral agents- how best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS. N. Engl. J.Med. Nat., Iasi, 1998, vol. 102, nr. 3- 4, 60- 68.
27. Cotter PD, Emerson N, Gahan CG, et al.: Identification and disruption of LisRK, a genetic locus encoding a two- component signal transduction system involved in stress tolerance and virulence in Listeria monocytogenes . J. Bacteeriol 1999; 181(21):6840- 43
28. Chiorean M., Cardan E., Cristea I.- Medicina intensiva, vol. 1- 3, Ed. Prisma, 1999. Chiotan M- Boli infectioase, Ed. National, 1999.
29. Chisari F.V., Ferrari C.- Hepatits B virus immune- pathogenesis- Ann. Rev. Immunol., 1995, 13: 29- 60.
30. Cox A. l, Netski D. M, Mosbruger T, et. al. Prospective evaluation of Community Acquired Acute – Phase Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis 2005; 40: 951
31. Cunha B. A. Antibiotic Essentials. Physician' s Press 2005.
32. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, Freed M, Gerber MA, et al:Prevention of bacterial endocarditis. Jama 1990; 264:2919-22
33. David N.G.- The Sandfort Guide to Antimicrobial Therapy, 33 rd, Ed., 2003.
34. De Otero J., Surinach J.M., Ribera E. et al: Neurologic manifestations of varicella herpes zoster infection. Infect. Microbiol. Clin., 1995, 13, 1: 6- 11.
35. Dellinger R.P., Carlet J.M.- Survinving sepsis complain- Intensive Care Med., 30, 2004.
36. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., Gerlach H., and all. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004. 32, 3: 134- 39.
37. Dettch E. A.- Multiple Organ Failure , 1990, 40- 59.
38. Diederik van de Beek, Jan d Gans Lodewijk Spanjaard , et all. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. N. Engl J Med 2004; 351: 1849- 59.
39. Don Ganem and Alfred M. Prince. Hepatitis B Virus infection- Natural History and Clinical Consequences. N. Engl J Med 2004; 350: 1118- 29.
40. Doudier , S, Garcia , V. Quenee, P. Jarno and P. Brouqui. Prognostic factors associatd with severe leptospirosis. Clin Microb Inf . 2006. 12, 40- 45.
41. Dinubile MJ, Friedland I,Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, Weinstein RA, Quinn JP.- Bowel colonization with resistant gram- negative bacilli

after antimicrobial therapy f intra- abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy- Clin. Microb. And Inf. Dis. 24, 2000.
42. Di Bisceglie A. M.- Hepatologie, 2000.
43. Di Bisceglie A. M., GoodmanZ. D., Ishak K.G.- Long terni clinical and histopathological follow – up of chronic posttransfusion hepatitis- hepatology, 1991, 14: 969- 74.
44. Dorobat Gh., Dorobat CM.- ARDS. Adult Respirator/ Distress Sybdrome. Ed. Tehnopress 1999.
45. Dorobat CM- Curs de boli infectioase- pentru studentii facultatilor de medicina dentara. Ed. Tehnopress, 2007.
46. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et all. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. Clin Infect. Dis, 2007; 44: S1- 26.
47. Eliopoulos G.M.- Quinpristin- dalfopristin and linezolid: evidence and opinion , Clin. Inf. Dis., 38, 2004.
48. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL.: Brain abscess due to Listeria monocytogenes: five cases and a review of the literature. Medicine 2001; 80(4): 223- 235.
49. Eppes S.C.: Characterization of Lyme meningitis and comparison with viral meningitis in children . Pediatrics ,1999, 103: 957- 960.
50. Farber JM, Peterkin PI: Listeria monocytogenes, a food – borne pathogen. Microbiol Rev 1991; 55(3): 476- 511
51. Feldman, C(2005): Pneumonia associated with HIV infection. Curr. Opin. Infect. Dis. 18(2): 165- 170.
52. Finch R.G., Andriole V.T.: Current opinion in infectious diseases , 1999, 12 : 199- 205, 221- 229
53. Fleming R.V., Walsh T,J.- Emerging and less common fungal pathogens- Inf. Dis. Clin North Am., 16, 2002
54. Gary R. Kravitz, David J. Dries, Marnie L.Peterson, and Patrick M. Schlievert. Purpura Fulminans Due to Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2005; 40: 941- 7.
55. Gasanov U, Hughes D, Hansbro PM.: Methods for the isolation and identification of Listeria spp. and Listeria monocytogenes: a review. FEMS Microbiol Rev.2005; 29(5): 851- 75.
56. Glauser M.P.: Septic shock pathogenesis. Lancet , 1991, 338: 732- 736.
57. Gomez R. et al: Meningococcemia. New England J., 1997, 337: 707.
58. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment- induced viral clearance. Gatroenterology 2003; 125: 80- 8.
59. Golstein EJ, Citro DM, Vreni Merriam C, Warren Y, Tyrrell KL. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK- 0826) against 1001 anaeobes isolated from human intra- abdominal infections- Antimicrob. Agents Chemoter., 44, 2000.
60. Guerrant R.L., Van Gilder Th., Steiner T.S. and all. Practice Guidellines for the Management of Community Aquired Pneumonia in the Era of Pneumococcal Resistance. A report from the drug- resistant S. pneumonia Therapeutic Working Group. Archives of Internal Medicine , 2000; 160: 160: 1399- 1408.
61. Hansen JM, Gerner- Smidt P, Bruun B: Antibiotic susceptibility of Listeria monocytogenes in Denmark 1958- 2001. APMIS 2005 Jan; 113(1) : 31- 6.

62. Heath, K, V., Singer , J., O' Shaughnessy, M. V., Montaner ,J.S.and Hogg, R . and Hogg, R.S.(2002): International Nnadherence Due to Adverse Symptoms Associated With Antiretroviral Therapy.J.Acquir. Immune Defic. Syndr. 31(2): 211- 217.
63. Herr J.R., Mathews R.C.: Bordetella pertusis infection: pathogenesis, diagnosis, management and the role of protective immunity. Eur . J Clin. Microbiol. Infect.Dis., 2000, 19: 77- 88.
64. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M: Management of listeriosis. Clin Microbiol Rev 1997 April; 10(2): 345- 57
65. Hill E.P.Herjgers , Herregods M-C , W E. Peetermans. Evlving trends in infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 5- 12.
66. Hunter P. In response to recent events: update on Baccillus anthracis. ESMID New, 2001; 3: 23- 26.
67. Huzushima N,: Clinical manifestation of primary herpes simplex virus type 1 infection in a closed community. Pediatrics, 1991, 87, 2 : 152- 158.
68. Ivan A. Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile . Ed. Polirom Iasi, 2002.
69. Ivan A., Azoicai D.: Vaccinologie. Ed Poliromm Iasi, 2002.
70. Kamal S.M.- Hepatoloy- 39, 2004
71. Kamal S.M. – Gastroenterology, 130, 2006.
72. Krause R., Reisinger E.C.- Candida and antibiotic- associated diarrhea- Cl. Microb. And Infection, 1. 2005
73. Lauer M.G., Walker B.D.: Hepatitis V virus infection. N. Engl.J. Med., 2001, 345: 41- 51
74. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342: 1335- 40
75. Levine M.M.: Escherichia coli that cause diarrhea: Enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohaemorrhagic and challenging adversary. Gastroenterology, 2000.
76. Liam J., Fanning Ph. D- The hepatits C virus: Master of diversity and challenging adversary- Gastroenterology, 2000.
77. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment , and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med Virol 2004; 73: 387- 91.
78. Lok A.S.F: Hepatitis B infection: athogenesis and management .J. Hepatology, 2000, 32(suppl. 1): 89- 97.
79. Lorber B.: Listeria monocytogenes. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Ed 6. Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2: 2478- 84.
80. Luca V., Dorobat C, Dorobat Gh.- Terapia intensiva a bolilor infectioase severe. Ed. Tehnopress, 2000.
81. Luca MC- Boli infectioase pentru studentii de medicina generala. Editura Tehnopress, 2007.
82. Luyt CE, Guerin V., Combes A, Troillet JL, Ayed SB , Bernard M, Gilbert C, Chastre J.- Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator- associatef pnemon- Am. J. Crit. Care Med., 171, 2005.
83. Meahfouz T. Anaissie E.- Prevention of fungal infections in the immunocompromised host, Drugs, 4, 2003.
84. Miftode E.- Boli infectioase. Editura Junimea. 2008
85. Mihalache Doina , Azoicai Doina: Herpes virusuri. Ed. Ceres, Iasi, 2000

86. Mitchell S. – Neuromuscular complications of the Human Immunodefincy Virus type 1 infection – AIDS , 2000, 14 : 263- 71.
87. Montessori, V., Press, N., Harris , M., Akagi, L., Montaner, J.S(2004):Adverse effecrs of antiretroviral therapyfor HIV infection.CMAJ 170(2): 229- 238.
88. Morissette I., Gourdeau M., Francoeur J.:CSF shunt infections :a fifteen- year-experience with emphasis on management and outcome. Can J. Neurol. Sci., 1993, 20: 118.
89. Ostrosky- Zeichner L.- Pappus P.G.- CCM, 2006.
90. Ooi ST, Lorber B: Gastroenteritis due to Listeria monocytogenes . Clin Infect Dis 2005; 40(9): 1327- 32.
91. Pfaller M.A., Messer S.A.- Caspofung in activity against clinical isolated of fluconazol- resistant Candida , J. Clin. Microb., 41 , 2003.
92. Pilly E. – Maladies Infectious et Tropicales- APPIT, 2000.
93. Rebedea Ileana: Boli Infectioase . Ed. Medicala, Bucuresti, 2000.
94. Reinert R.R.- Surveillance of Antibiotic Resistance of Pneumococci in Germany, 1992- 1998- 9 th International Congress of Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, 2000.
95. Roberts A., Vogel L. – Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of goldn Syrian hamsters.- J. Virol., 79, 2005.
96. Scheld W.M.: Infection of Central Nervous System. Lippincott Raven, Philadelphia, 1997.
97. Schlech WF 3 rd: Foodborne listeriosis. Clin Infect Dis 2000 Sep; 31(770- 5).
98. Schooley R.T.: Infectios a virus d' Epstein – Barr, mononucleose infectieuse. In : Principles de Medicine Intern. T.R.Harrison. Ed. Flammarion, Paris, 1992: 689-692.
99. Stevens D.L., Herr D- Linezolid versus Vancomycin for the treatment of methicilin- resistant Staphilococcus aureus infections, J. Clin. Inf. Dis., 34, 2002.
100. Stover B.H., Bratcher D.F.: Varicella- zoster virus: infection control and prevention. Amm.J.Infect .Control, 1998, 26, 3: 369- 381.
101. Strauss S.E.: Epstein – Barr virus infection: biology, pathogenesis and management . Ann. Intern. Med., 1993, 118: 45- 58.
102. Tanaka E., Tche M., Kobayashi M., et al.: Past and present in hepatits G virus infection in areas where hepatitis C is highly endemic and the where is not endemic. J. Clin. Microbiol., 1998, 36: 110- 114.
103. Thukel A.A., Scheld W.M.: Central Nervous System Infection.: In A Practical Approch to Infectious Diseases, by Eds. Reese R.E.Betts R.F.Fourth Ed., 1996: 133.
104. Trick W. E. Fridkin SK- Secular trend of hospital – acquired candidemia among intensive care- unit patients- Clin. Inf.Dis., 35, 2002.
105. Voiculescu M.: Poliomielita . In Boli infectioase. Ed. Medicala, Bucuresti, 1990: 309- 330.
106. Van Bambeke F., Mochot J.M., Van Eldere J- Quinolones in 2005- Cl Microband Infection, 4, 2005.
107. Vincent J.L.- Intensive Cure Med, 26, 2000
108. Wadia R.S., Pujari S.N.Kothari, S, Udhar, M., Kulkarni, S., Bhagat, S., and Nanivadekar, A(2001): " Neurological manifestations of HIV disease". J.Assos. Physicians India 49: 343- 348.
109. Weiss L.M., Movahed L.A., Warnke R.A. et al : Detection of Epstein – Barr viral

genomes in Reed- Sternberg cells of Hodgkin's disease . N.Engl.J.Med., 1989, 320: 502- 506
110. Wigelt J., Kaafarani KM, Swanson RN- Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical – site infections- Am. J. Surg., 188, 2004.
111. Winstanley P: Modern chemoteraprutic option of malarioa. Lancet , 2001, 1
112. Zhang W, Jayarao BM, Knable SJ: Multi- virulence – locus sequence typing of Listeria monocytgenes. Appll Environ Microbiol 2004; 70(2): 913- 20.
113. ***: Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition , Mc Graw- Hill Companies, Inc. 1990: 341.
114. ***: Infection a Herpes virus. Virus Epstein – Barr . In APPIT , ed. Pilly Monmoreny 2M 2 Ed. 1997, 343- *345*.
115. ***:Merck Manual of Diagnostic and Therapy. Merck Research Laboratories, 1999: 1085- 1340.
116. ***:Program national de lupta anti- SIDA. Ghid therapeutic in infectia HIV. Ministerul Sanatatii Romania, Comisia SIDA 1998- 2000; 3- 83.
117. ***:Therapy for children with invasive Pneumococcal infections. Pediatrics- Committee of Infectious Diseases, 1997; 99, 2: 289- 97.
118. ***AAP.Listeria monocytogenes infections. In Pickering LK, ed. Redbook : 2003***: Report of the committee on infectious diseases. Ed 26. Elk Grove Village , IL: American Academy of Pediactrics , 2003: 541- 7
119. ***: American Dental Association and American Academy of Orthopaedic Surgeons. Advisory statement : antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. J Am Dent Assoc 1997; 128: 1004- 8
120. ***CDC (1992). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. CDC. Retrived on 2006- 02- 09
121. ***CDC. Guidelines for specimen collection. Mar 6, 2003
122. ***CDC Outbreak of Listeriosis- Northeastern United States 2002. MMWR 2002; 51(42): 950- 51
123. ***Charpentier E, Courvain P. Antibiotic resistance in Listeria spp. Antimicrob Agents Chemother 1999; Sep; 43(9): 2103- 8
124. ***: Various. Focus on the HIV- AIDS Conection: Resource links. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Retrived on 2006- 09- 07

ANEXA 1

Fig. 1. Varicela

Fig. 2. Rubeola

Fig. 3. Herper zoster toracic stâng

Fig. 4. Herpes zoster oftalmic drept

Fig. 5. Scarlatina (exantem)

Fig 6 – Scarlatina (enantem)

Fig. 7. Eritem cronic migrator

Fig. 8. Erizipel (forma eritematoasă)

Fig. 9. Erizipel (forma eritemato-buloasă)

Fig. 10. Meningococcemie